

PCT/JP2004/008494

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

10.06.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

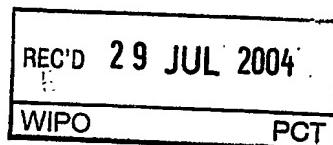
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 6月27日

出願番号
Application Number: 特願2003-185475

[ST. 10/C]: [JP2003-185475]

出願人
Applicant(s): 協和醸酵工業株式会社

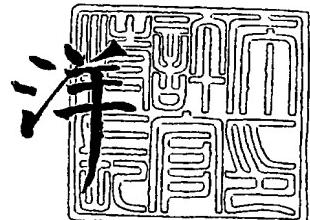


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月15日

特許長官
Commissioner,
Japan Patent Office

八 月



【書類名】 特許願
【整理番号】 H15-0644K7
【提出日】 平成15年 6月27日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C 49/29
A61K 31/122 ADU
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式
会社 医薬総合研究所内
【氏名】 奈良 真二
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式
会社 医薬総合研究所内
【氏名】 中川 啓
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式
会社 医薬総合研究所内
【氏名】 神田 裕
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式
会社 医薬総合研究所内
【氏名】 中嶋 孝行
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式
会社 医薬総合研究所内
【氏名】 曾我 史朗

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 梶田 治郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 斎藤 純一

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 塩津 行正

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町一丁目 6番 1号 協和醸酵工業株式会社 本社内

【氏名】 秋永 士朗

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醸酵工業株式会社

【代表者】 松田 讓

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

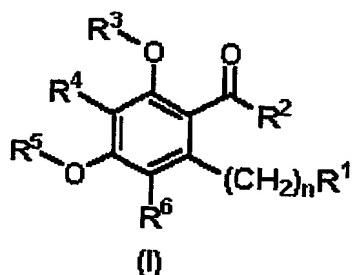
【書類名】 明細書

【発明の名称】 Hsp90ファミリー蛋白質阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



[式中、nは0～10の整数を表し、

R¹は、水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、CONR⁷R⁸（式中、R⁷およびR⁸は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、またはR⁷とR⁸が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）またはNR⁹R¹⁰（式中、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ前記R⁷およびR⁸と同義である）を表し、R²は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R₃およびR₅は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R₄およびR₆は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す]で表されるベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項2】 R₁が、水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、C O N R₇ R₈ (式中、R₇およびR₈は、それぞれ前記と同義である) またはN R₉ R₁₀ (式中、R₉およびR₁₀は、それぞれ前記と同義である) である請求項1記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項3】 R₁が、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、C O N R₇ R₈ (式中、R₇およびR₈は、それぞれ前記と同義である) またはN R₉ R₁₀

10 (式中、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ前記と同義である) である請求項1記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項4】 R²が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項1～3のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

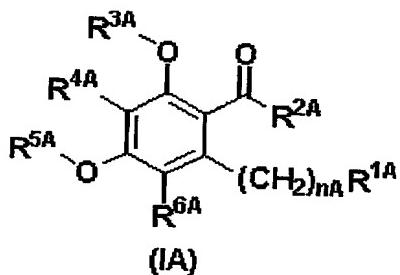
【請求項5】 R⁴が、水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンである請求項1～4のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項6】 R³およびR⁵が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアロイルである請求項1～5のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項7】 R³、R⁴およびR⁵が水素原子である請求項1～4のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項8】 一般式 (IA)

【化2】



[式中、n Aは1～5の整数を表し、

R^{1A}は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、CONR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸は、それぞれ前記と同義である) またはNR⁹R¹⁰ (式中、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ前記と同義である) を表し、

R^{2A}は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複

素環基を表し、

R₃AおよびR₅Aは同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R₄Aは、水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンを表し、

R₆Aは、水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表すが、

ただし、

(i) R₃AおよびR₅Aがメチルであり、R₄AおよびR₆Aが水素原子であり、かつ

-(CH₂)_nAR₁Aが

(a)メトキシカルボニルメチルであるとき、

R₂Aは、2, 4, 6-トリメトキシ-5-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニル、3-シアノ-2, 4, 6-トリメトキシフェニル、5-シアノ-2-エトキシ-4, 6-ジメトキシ-3-ニトロフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニルまたは2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-5-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニルではなく、

(b)エトキシカルボニルメチルであるとき、

R₂Aは、2, 4, 6-トリメトキシ-3-メトキシカルボニルフェニルではなく、

(c)N, N-ジメチルアミノメチルであるとき、

R₂Aは、フェニルではなく、

(ii) R^3A 、 R^4A 、 R^5A および R^6A が水素原子であり、かつ
 $-(CH_2)_nAR^1A$ が、

(a) 2-(アセトキシメチル)ヘプチル、3-オキソペンチルまたはペンチルであるとき、

R^2A は6-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ペンチルフェニルではなく、

(b) 3-オキソベンチルであるとき、

R^2A は3-ベンジルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルまたは3-カルボキシ-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルではなく、

(c) n -プロピルであるとき、

R^2A は2,4-ジヒドロキシ-6-[(4-ヒドロキシ-2-オキソピラン-6-イル) メチル] フェニルではなく、

(iii) R^3A および R^4A が水素原子であり、 R^5A がメチルであり、 R^6A がメトキシカルボニルであり、かつ $-(CH_2)_nAR^1A$ がペンチルであるとき、 R^2A は、6-[2-(アセトキシメチル)ヘプチル]-2,4-ジヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシ-6-ペンチルフェニルまたは2,4-ジヒドロキシ-6-(3-オキソベンチル) フェニルではなく、

(iv) R^3A および R^5A がベンジルであり、 R^4A および R^6A が水素原子であり、かつ $-(CH_2)_nAR^1A$ が3-オキソベンチルであるとき、

R^2A は6-ベンジルオキシ-4-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ペンチルフェニルまたは6-ベンジルオキシ-3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルではなく、

(v) R^3A がベンジルであり、 R^4A が水素原子であり、 R^5A がメチルであり、 $-(CH_2)_nAR^1A$ がペンチルであり、かつ R^6A がメトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであるとき、

R^2A は2,4-ビス(ベンジルオキシ)-6-(3-オキソベンチル) フェニルではなく、

(vi) R^3A および R^4A が水素原子であり、 R^5A がメチルであり、 $-(CH_2)$

) n A R¹Aがペンチルであり、かつR⁶Aがカルボキシまたはベンジルオキシカルボニルであるとき、

R²Aは2, 4-ジヒドロキシ-6-(3-オキソペンチル)フェニルではなく、

(vii) R³A、R⁴AおよびR⁶Aが水素原子であり、R⁵Aがn-プロピルであり、かつ-(CH₂)_nAR¹Aが5-(1, 1-ジメチルプロピル)-4-(2-ヒドロベンゾトリアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシフェニルメチルであるとき、

R²Aはフェニルではない]で表されるベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項9】 R²Aが置換もしくは非置換の芳香族複素環基、1~3の置換基で置換されたアリールまたはアリールである請求項8記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項10】 R³AおよびR⁵Aが同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである請求項8または9記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項11】 R³A、R⁴AおよびR⁵Aが水素原子である請求項8または9記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項12】 請求項8~11のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項13】 請求項8~11のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【請求項14】 請求項8~11のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質(Hsp90 client protein)が関与する疾患の治療剤。

【請求項15】 請求項8~11のいずれかに記載のベンゾイル化合物また

はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤に関する。

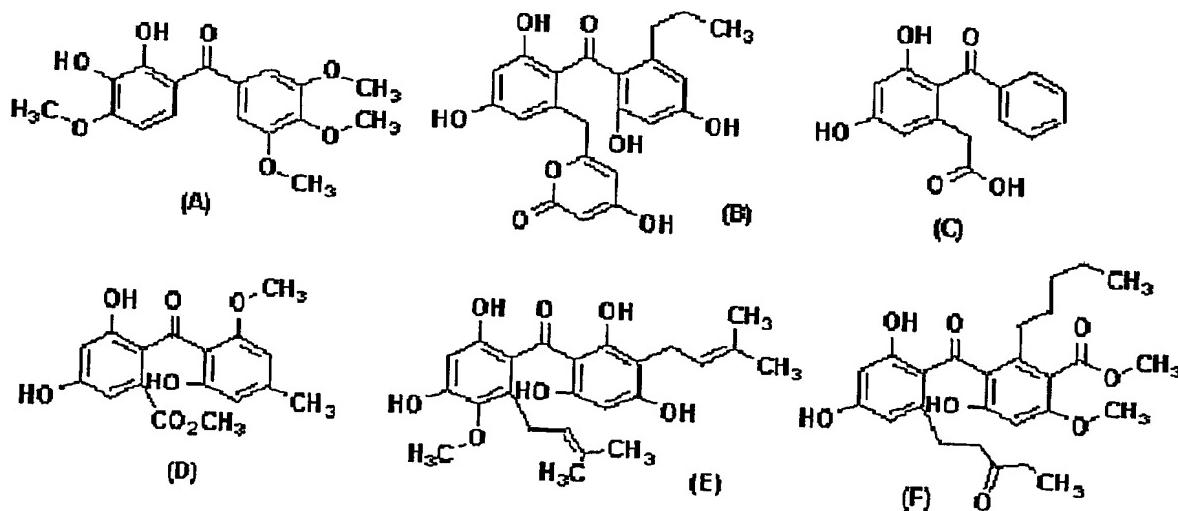
【0002】

【従来の技術】

ベンゾイル化合物のうち、ベンゾフェノンを構造中に含む化合物としては、例えば抗腫瘍活性を有する化合物A（特許文献1参照）、HMP-M4と称される化合物B（非特許文献1参照）、化合物C（非特許文献2参照）、好酸球機能阻害活性を有する化合物D（特許文献2、非特許文献3参照）、化合物E（非特許文献4参照）、化合物F（非特許文献5参照）などが知られている。また、ベンゾフェノンを構造中に含む化合物およびそれらの合成法が知られている（例えば特許文献3、特許文献4、非特許文献6、非特許文献7、非特許文献8、非特許文献9参照）

【0003】

【化3】



【0004】

また、ヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質に結合する化合物としては、ゲルダナマイシン (Geldanamycin)、ハービマイシンなどのベンゾキノンアンサマイシン系抗生物質およびラディシコール (Radicicol) が知られている [セル・ストレス&シャペロンズ (Cell Stress & Chaperones), 3, 100-108(1998)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 42, 260-266(1999)]。これらの化合物はいずれもHsp90ファミリー蛋白質に結合し、Hsp90ファミリー蛋白質の機能を阻害することにより抗腫瘍活性などの薬理活性を示すと報告されている。したがって、Hsp90ファミリー蛋白質に結合する化合物は、Hsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質 (Hsp90 client protein) が関与する疾患の治療薬として有用であると考えられる。

【0005】

Hsp90ファミリー蛋白質としては、Hsp90 α 蛋白質、Hsp90 β 蛋白質、grp94、hs p75/TRAP1などが知られている [ファーマコロジー&セラピューティクス (Pharmacology & Therapeutics), 79, 129-168(1998)、モレキュラー・エンドocrinoloロジー (Molecular Endocrinology), 13, 1435-1448(1999)など]。

【0006】**【特許文献1】**

国際公開第01/81288号パンフレット

【0007】**【特許文献2】**

特開平8-92082号公報

【0008】**【特許文献3】**

特開2001-39968号公報

【0009】**【特許文献4】**

米国特許第6125007号明細書

【0010】

【非特許文献1】

「ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics)」, 2002年, 第55巻, p. 61-70

【0011】

【非特許文献2】

「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.)」, 1971年, 第93巻, p. 6708-6709

【0012】

【非特許文献3】

「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. & Med. Chem. Lett.)」, 1999年, 第9巻, p. 1945-1948

【0013】

【非特許文献4】

「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」, 2002年, 第43巻, p. 291-293

【0014】

【非特許文献5】

「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスクレーションズ1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1)」, 1989年, p. 441-448

【0015】

【非特許文献6】

「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスクレーションズ1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1)」, 1977年, p. 2502-2512

【0016】

【非特許文献7】

「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスクレーションズ1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1)」, 1974年, p. 1417-1421

【0017】

【非特許文献8】

「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ (C) (J. Chem. Soc. (C))」, 1971年, p. 3899-3902

【0018】

【非特許文献9】

「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」, 1981年, 第22卷, p. 267-270

【0019】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、ベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤を提供することにある。

【0020】

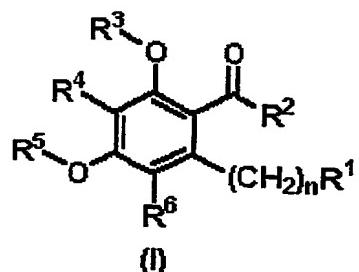
【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の(1)～(15)に関する。

(1) 一般式(I)

【0021】

【化4】



【0022】

[式中、nは0～10の整数を表し、

R¹は、水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニ

ル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、CONR₇R₈（式中、R₇およびR₈は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、またはR₇とR₈が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）またはNR₉R₁₀（式中、R₉およびR₁₀は、それぞれ前記R₇およびR₈と同義である）を表し、R₂は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R₃およびR₅は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R₄およびR₆は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す]で表されるベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するヒートショックプロテイン90 (Hsp90) ファミリー蛋白質阻害剤。

【0023】

(2) R¹が、水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、CONR⁷R⁸（式中、R⁷およびR⁸は、それぞれ前記と同義である）またはNR⁹R¹⁰（式中、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ前記と同義である）である上記（1）記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【0024】

(3) R¹が、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、CONR⁷R⁸（式中、R⁷およびR⁸は、それぞれ前記と同義である）またはNR⁹R¹⁰（式中、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ前記と同義である）である上記（1）記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【0025】

(4) R²が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記（1）～（3）のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(5) R⁴が、水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンである上記（1）～（4）のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【0026】

(6) R³およびR⁵が同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは置換もしくは非置換のアロイルである上記（1）～（5）のいずれかに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

(7) R³、R⁴およびR⁵が水素原子である上記（1）～（4）のいずれ

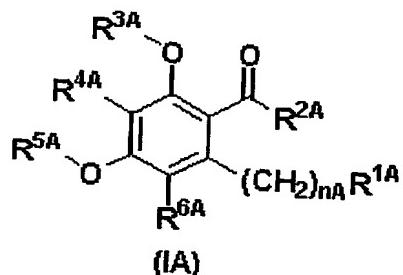
かに記載のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【0027】

(8) 一般式 (IA)

【0028】

【化5】



【0029】

[式中、nAは1-5の整数を表し、

R^{1A}は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、CONR⁷R⁸（式中、R⁷およびR⁸は、それぞれ前記と同義である）またはNR⁹R¹⁰（式中、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ前記と同義である）を表し、

R^{2A}は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R^{3A}およびR^{5A}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R^{4A}は、水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンを表し、

R^{6A}は、水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロア

ルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表すが、
ただし、

(i) R^3A および R^5A がメチルであり、 R^4A および R^6A が水素原子であり、かつ

$-(CH_2)_nAR^1A$ が

(a) メトキシカルボニルメチルであるとき、

R^2A は、2, 4, 6-トリメトキシ-5-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニル、3-シアノ-2, 4, 6-トリメトキシフェニル、5-シアノ-2-エトキシ-4, 6-ジメトキシ-3-ニトロフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニルまたは2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-5-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニルではなく、

(b) エトキシカルボニルメチルであるとき、

R^2A は、2, 4, 6-トリメトキシ-3-メトキシカルボニルフェニルではなく、

(c) N, N-ジメチルアミノメチルであるとき、

R^2A は、フェニルではなく、

(ii) R^3A 、 R^4A 、 R^5A および R^6A が水素原子であり、かつ

$-(CH_2)_nAR^1A$ が、

(a) 2-（アセトキシメチル）ヘプチル、3-オキソペンチルまたはペンチルであるとき、

R^2A は 6-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ペンチルフェニルではなく、

(b) 3-オキソペンチルであるとき、

R^2A は 3-ベンジルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルまたは 3-カルボキシ-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-

ペンチルフェニルではなく、

(c) n-プロピルであるとき、

R^2A は2, 4-ジヒドロキシ-6-[(4-ヒドロキシ-2-オキソピラン-6-イル) メチル] フェニルではなく、

(iii) R^3A および R^4A が水素原子であり、 R^5A がメチルであり、 R^6A がメトキシカルボニルであり、かつ-(CH_2)_n AR^1A がペンチルであるとき、 R^2A は、6-[2-(アセトキシメチル) ヘプチル]-2, 4-ジヒドロキシフェニル、2, 4-ジヒドロキシ-6-ペンチルフェニルまたは2, 4-ジヒドロキシ-6-(3-オキソペンチル) フェニルではなく、

(iv) R^3A および R^5A がベンジルであり、 R^4A および R^6A が水素原子であり、かつ-(CH_2)_n AR^1A が3-オキソベンチルであるとき、

R^2A は6-ベンジルオキシ-4-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ペニチルフェニルまたは6-ベンジルオキシ-3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシ-2-ペニチルフェニルではなく、

(v) R^3A がベンジルであり、 R^4A が水素原子であり、 R^5A がメチルであり、-(CH_2)_n AR^1A がペンチルであり、かつ R^6A がメトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであるとき、

R^2A は2, 4-ビス(ベンジルオキシ)-6-(3-オキソベンチル) フェニルではなく、

(vi) R^3A および R^4A が水素原子であり、 R^5A がメチルであり、-(CH_2)_n AR^1A がペンチルであり、かつ R^6A がカルボキシまたはベンジルオキシカルボニルであるとき、

R^2A は2, 4-ジヒドロキシ-6-(3-オキソベンチル) フェニルではなく、

(vii) R^3A 、 R^4A および R^6A が水素原子であり、 R^5A がn-プロピルであり、かつ-(CH_2)_n AR^1A が5-(1, 1-ジメチルプロピル)-4-(2-ヒドロベンゾトリアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシフェニルメチルであるとき、

R^2A はフェニルではない] で表されるベンゾイル化合物またはその薬理学的に

許容される塩。

【0030】

(9) R₂Aが置換もしくは非置換の芳香族複素環基、1～3の置換基で置換されたアリールまたはアリールである上記(8)記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(10) R₃AおよびR₅Aが同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである上記(8)または(9)記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【0031】

(11) R₃A、R₄AおよびR₅Aが水素原子である上記(8)または(9)記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(12) 上記(8)～(11)のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(13) 上記(8)～(11)のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤。

【0032】

(14) 上記(8)～(11)のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質(Hsp90 client protein)が関与する疾患の治療剤。

(15) 上記(8)～(11)のいずれかに記載のベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【0033】

【発明の実施の形態】

一般式(I)の各基の定義において、

低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖また

は分枝状の炭素数1～8のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられ、ジ低級アルキルアミノにおける2個の低級アルキル部分は同一でも異なっていてもよい。

【0034】

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2～8のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、クロチル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニルなどがあげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2～8のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルなどがあげられる。

【0035】

低級アルカノイルおよび低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1～7のアルカノイル、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルなどがあげられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

【0036】

アリール、アリールスルホニル、アリールオキシおよびアロイルのアリール部分としては、例えば炭素数6～14の単環式、二環式または三環式のアリール、具体的にはフェニル、インデニル、ナフチル、アントリルなどがあげられる。

アラルキルとしては、例えば炭素数7～15のアラルキル、具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチルなどがあげられる。

【0037】

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の单環性芳香族複素環基、3～

8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニルなどがあげられる。

【0038】

複素環基および複素環アルキルの複素環基部分としては、例えば前記芳香族複素環基の定義あげた基に加え、脂環式複素環基があげられる。脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基などがあげられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニルなどがあげられる。

【0039】

隣接する窒素原子と一緒にになって形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）などがあげられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが

あげられる。

【0040】

複素環アルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキルの定義から水素原子を一つ除いたものと同義である。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルケニルおよび置換低級アルキニルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。ここで、ハロゲン、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノは、それぞれ前記と同義であり、置換低級アルコキシにおける置換基としては、例えば置換数1～3のヒドロキシ、ハロゲンなどがあげられ、該ハロゲンは前記と同義である。

【0041】

置換低級アルカノイル、置換低級アルカノイルオキシ、置換シクロアルキル、置換アリール、置換アリールスルホニル、置換アリールオキシ、置換アラルキル、置換アロイル、置換複素環アルキル、置換複素環基、置換芳香族複素環基および隣接する窒素原子と一緒にになって形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラルキルオキシ、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、複素環基、置換もしくは非置換のアリールなどがあげられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。ここで、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、

複素環基およびアリールは、それぞれ前記と同義であり、低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、アラルキルオキシのアラルキル部分は前記アラルキルと同義であり、置換低級アルキル、置換低級アルコキシおよび置換アリールにおける置換基としては、例えば置換数1～3のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、シアノなどがあげられ、該ハロゲンおよび低級アルコキシはそれぞれ前記と同義である。

【0042】

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)と称する。他の式番号についても同様である。

化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。

【0043】

化合物(I)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばグリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

【0044】

Hsp90ファミリー蛋白質阻害とは、Hsp90ファミリー蛋白質とHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質(Hsp90 client protein)との結合を阻害することを意味する。

Hsp90ファミリー蛋白質としては、例えばHsp90 α 蛋白質、Hsp90 β 蛋白質、grp94、hsp75/TRAP1などがあげられる。

[0045]

Hsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質は、Hsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質であればいずれでもよいが、例えばEGFR、Erb-B2、Bcr-Abl、src、raf-1、AKT、Flt-3、PLK、Weel、FAK、cMET、hTERT、HIF1- α 、変異p53、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体などがあげられる [エキスパート・オピニオン・オン・バイオロジカル・セラピー (Expert Opinion on Biological Therapy), 2, 3-24 (2002)]。

[0046]

次に、化合物（I）の製造法について説明する

なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護など [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版 (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン (T.W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) など] の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

〔0047〕

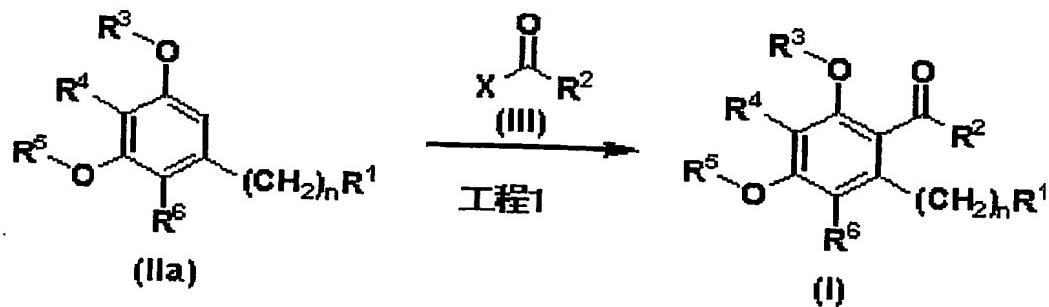
化合物（I）は、例えば以下に示す製造法1～製造法4などによって得ることができる。

製造法 1

化合物（I）は、例えば以下の工程により製造することができる。

[0048]

【化6】



【0049】

(式中、R¹～R⁶およびnはそれぞれ前記と同義であり、Xはヒドロキシまたはハロゲンを表し、該ハロゲンは前記と同義である)

(工程1)

化合物(I)は、化合物(IIa)と1～10当量の化合物(III)とを、酸存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得ることができる。

【0050】

酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸、三塩化アルミニウム、四塩化チタンなどのルイス酸などがあげられ、化合物(IIa)に対して、好ましくは1～50当量用いられる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどがあげられるが、酢酸、トリフルオロ酢酸などを溶媒として用いることもできる。反応は、通常-50℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間行われる。また、1～10当量の無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などを添加することにより、反応を促進することもできる。

【0051】

なお、原料化合物(IIa)は、公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

【0052】

原料化合物(III)は、市販品として、または公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

【0053】

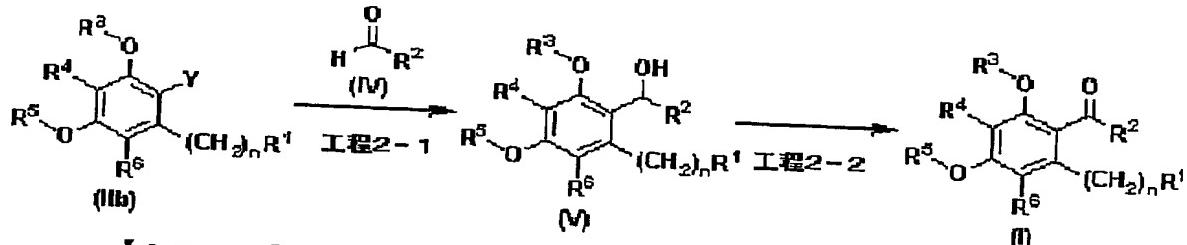
また、後述の製造法6に準じた方法により、化合物(I I a)のうちR₆が水素原子である化合物(I I a-i)から、化合物(I I a)のうちR₆がR_{6a}(式中、R_{6a}はR₆の定義中、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)である化合物(I I a-ii)を製造することもできる。また、上記工程1に準じた方法により、化合物(I I a)のうちR₆が水素原子である化合物(I I a-i)から、化合物(I I a)のうちR₆がアセチルである化合物(I I a-ii)を得て、化合物(I I a-iii)を例えばトリフルオロ酢酸中、例えばトリエチルシランなどで処理することにより、化合物(I I a)のうちR₆がエチルである化合物(I I a-iv)を得ることもできる。

製造法2

化合物(I)は、例えば以下の工程により製造することもできる。

【0054】

【化7】



【0055】

(式中、R¹～R⁶およびnはそれぞれ前記と同義であり、Yはハロゲンを表し、該ハロゲンは前記と同義である)

(工程2-1)

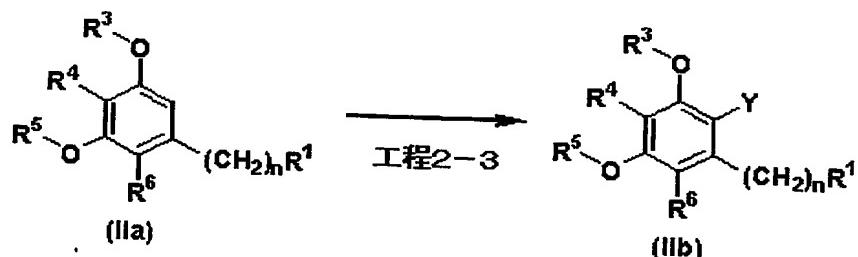
化合物(V)は、化合物(I I b)を不活性溶媒中、1～5当量の例えばn-ブチルリチウムなどの強塩基で処理した後、化合物(I V)と反応させることにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどがあげられる。反応は、通常-78～30℃の間の温度で、5分間～24時間行われる。

【0056】

なお、原料化合物（IIb）は市販品として、または公知の方法【例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランسفォーメーションズ第二版（Comprehensive Organic Transformations, second edition）、ラロック（R. C. Larock）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1999年）など】もしくはそれらに準じた方法により得ることができ、例えば以下の工程により製造することもできる。

【0057】

【化8】



【0058】

(式中、R¹、R³～R⁶、nおよびYはそれぞれ前記と同義である)

化合物（IIb）は、化合物（IIa）を不活性溶媒中、1～2当量の例えはN-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素などの対応するハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えはジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応は、通常0～50℃の間の温度で、5分間～24時間行われる。

(工程2-2)

化合物（I）は、化合物（V）を不活性溶媒中、1～10当量の酸化剤で処理することにより得ができる。酸化剤としては、例えはクロム酸、二酸化マンガン、二クロム酸ピリジニウム（PDC；pyridinium dichromate）、1-ヒドロキシ-1, 2-ベンズヨードキソール-3（1H）-オン=1-オキシド（IBX；1-hydroxy-1, 2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxide）などがあげられる。また、この反応はモレキュラーシーブスの存在下で行ってもよい。不活性溶媒としては、例えはジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、ジメチルスル

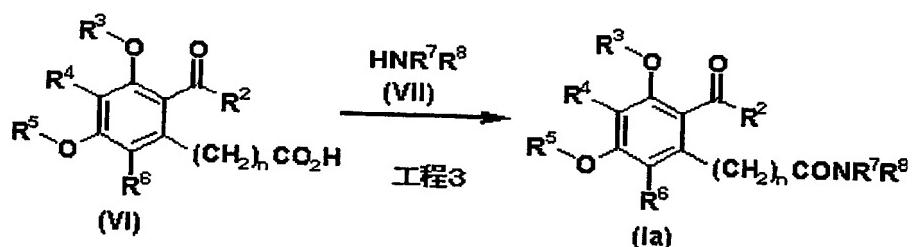
ホキシドなどがあげられる。反応は、通常0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間行われる。

製造法 3

化合物(I)のうち、R¹がCONR⁷R⁸である化合物(Ia)は、以下の方法により製造することもできる。

[0059]

【化9】



[0 0 6 0]

(式中、 $R^2 \sim R^8$ および n はそれぞれ前記と同義である)

(工程 3)

化合物 (I a) は、化合物 (VI) と化合物 (VII) との縮合反応により得
ることができる

例えば、化合物(VI)を溶媒中、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミドなどの活性化剤および縮合剤存在下、化合物(VII)と反応させることにより化合物(Ia)を得ることができる。また、必要に応じて1~20当量の塩基を添加して反応を行うことも可能である。通常、化合物(VI)に対して、縮合剤、活性化剤および化合物(VII)は1~20当量用いられ、反応は-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間~24時間行われる。

[0 0 6 1]

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソブチルなどのエステル類、エーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、

N-メチルピペリドン、これらの混合溶媒などがあげられる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ポリマーバウンド-1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、トリフェニルホスフィンオキシド・トリフルオロメタンスルホン酸無水物などがあげられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアルキルアミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどのピリジン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物などがあげられる。

【006.2】

また、化合物(VI)をあらかじめ活性化剤で処理してから反応に用いること、または常法に従って、化合物(VI)のカルボキシル基を酸塩化物、酸臭化物、p-ニトロフェノキシカルボニル、ペンタフルオロフェノキシカルボニル、ペンタフルオロチオフェノキシカルボニルなどの反応性の高い基に変換してから反応に用いることもできる。

【006.3】

なお、原料化合物(VI)は製造法1、製造法2、公知の方法(例えば、J. A. m. Chem. Soc., 93, 6708-9 (1971)など)またはそれらに準じた方法により得ることができ、原料化合物(VII)は市販品としてまたは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]もしくはそれらに準じた方法により得ることができます。

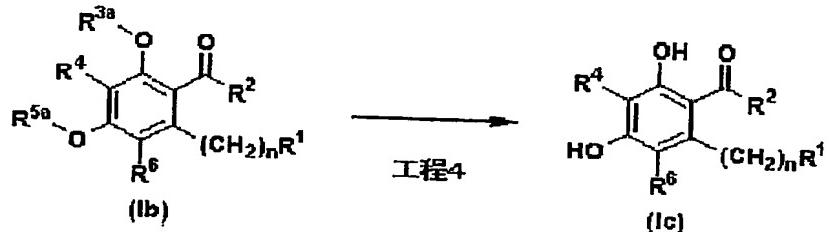
製造法4

R³およびR⁵が水素原子である化合物(Ic)は、R³がR^{3a}(式中、R^{3a}は、前記R³の定義中、水素原子を除いたものと同義である)であり、R⁵がR^{5a}(式中、R^{5a}は、前記R⁵の定義中、水素原子を除いたものと同義で

ある) である化合物 (I b) から、以下の工程によって製造することもできる。

【0064】

【化10】



【0065】

(式中、R¹、R²、R^{3a}、R⁴、R^{5a}、R⁶およびnはそれぞれ前記と同義である)

(工程4)

化合物 (I c) は、化合物 (I b) を例えばジクロロメタンなどの不活性溶媒中、例えば三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三塩化アルミニウム、四塩化チタンまたはそれらの錯体などのルイス酸で処理することにより得ることができる。通常、化合物 (I b) に対して、ルイス酸は1~20当量用いられ、反応は-78°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間~24時間行われる。

【0066】

また、化合物 (I b) のうち、R^{3a}およびR^{5a}がアリルである化合物 (I b-i) からは、化合物 (I b-i) を不活性溶媒中、例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドなどのパラジウム錯体とギ酸アンモニウムなどのギ酸塩、例えばトリブチルスズヒドリドなどの典型金属水素化物、例えばモルホリンなどの二級アミン、例えばジメドンなどの活性メチレン化合物などの求核剤で処理することにより化合物 (I c) を得ることもできる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、酢酸、1, 4-ジオキサンなどがあげられる。これらの反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間~24時間行われる。

【0067】

また、化合物 (I b-i) を、例えば酢酸、ギ酸などの有機酸中またはそれら

とテトラヒドロフランの混合溶媒中、例えばトリフェニルホスフィンなどの配位子存在下または非存在下、例えば酢酸パラジウム(II)で処理するか、または例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(II)などのパラジウム錯体、二酸化セレンなどで処理することにより化合物(Ic)を得ることもできる。これらの反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1分間～24時間行われる。

【0068】

また、化合物(Ib)のうち、R₃aおよびR₅aがメトキシメチルである化合物(Ib-i i)からは、化合物(Ib-i i)を溶媒中、例えば塩酸、酢酸などの酸で処理することにより化合物(Ic)を得ることもできる。溶媒としては、例えば水、メタノール、イソプロピルアルコールなどのプロトン性溶媒、これらと1,4-ジオキサンなどの不活性溶媒との混合溶媒などがあげられる。これらの反応は、通常0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間行われる。

【0069】

また、化合物(Ib)のR₃aとR₅aが異なる場合には、上記の方法を適宜組み合わせることにより目的とする化合物(Ic)を得ることもでき、化合物(I)のうち、R₃とR₅のどちらか一方が水素原子である化合物(Id)は、化合物(Ib)から上記の方法において例えば試薬の当量数、反応温度などを調整することにより得ることができる。

【0070】

なお、原料化合物(Ib)は、製造法1、製造法2もしくは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

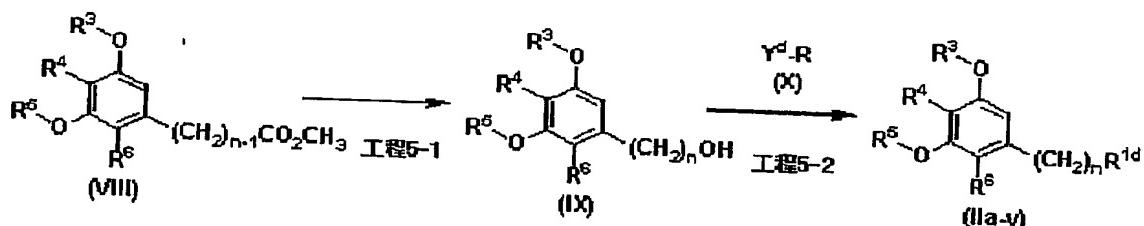
製造法5

製造法1または2で原料として使用される化合物(IIa)のうち、R₁が置

換もしくは非置換の低級アルコキシである化合物（IIa-v）は、以下の方法により製造することもできる。

【0071】

【化11】



【0072】

（式中、R³～R⁶およびnはそれぞれ前記と同義であり、Y^dは前記Yと同義であり、Rは置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、R^{1d}は置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、該低級アルキルおよび低級アルコキシはそれぞれ前記と同義であり、該置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基と同義である）

（工程5-1）

化合物（IX）は、化合物（VIII）を不活性溶媒中、1～5当量の例えば水素化イソブイチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタンなどがあげられる。反応は、通常-78℃から用いる溶媒の沸点の間で、5分間～24時間行われる。

【0073】

なお、原料化合物（VIII）は、製造法1、製造法2もしくは公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版（Comprehensive Organic Transformations, second edition）、ラロック（R. C. Larock）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1999年）など]またはそれらに準じた方法により得ることができる。

（工程5-2）

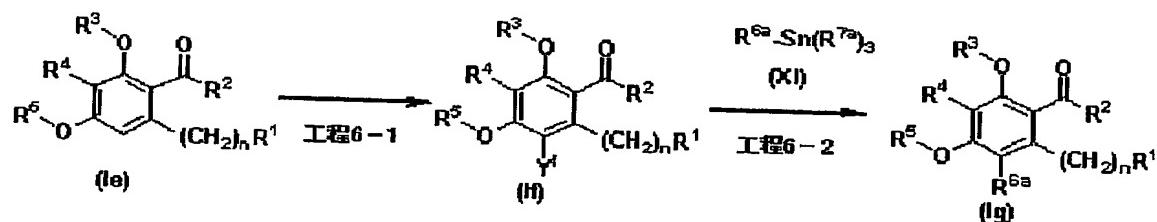
化合物(I I a-v)は、化合物(I X)を不活性溶媒中、1~5当量の例えれば水素化ナトリウムなどで処理した後、1~5当量の化合物(X)と反応させることにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応は、通常0°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間行われる。

製造法6

化合物(I)のうち、R⁶がハロゲンである化合物(I f)またはR⁶がR^{6a}(式中、R^{6a}は前記と同義である)である化合物(I g)は、以下の方法により製造することもできる。

【0074】

【化12】



【0075】

(式中、R¹~R⁵、R^{6a}およびnはそれぞれ前記と同義であり、Y^fは前記Yと同義であり、R^{7a}は低級アルキルを表し、該低級アルキルは前記と同義である)

(工程6-1)

化合物(I f)は、化合物(I e)を不活性溶媒中、1~2当量の例えはN-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素などの対応するハロゲン化剤で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えはジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応は、通常0~50°Cの間の温度で、5分間~24時間行われる。

【0076】

なお、原料化合物(I e)は、製造法1~4もしくは公知の方法 [例えは、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock

) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) など] またはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程 6-2)

化合物 (I g) は、化合物 (I f) を不活性溶媒中、0.01~1当量の例ええばビス (トリーオートリルホスфин) パラジウム(II)ジクロリド、ビス (トリフェニルホスфин) パラジウム(II)ジクロリドなどの存在下、1~5当量の化合物 (XI) と反応させ、必要に応じて例えれば塩酸などの酸で処理することにより得ることができる。不活性溶媒としては、例えば 1、2-ジメトキシメタン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、これらの混合溶媒などがあげられる。反応は、通常50°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~24時間行われる。

【0077】

なお、原料化合物 (XI) は、市販品としてまたは公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) など] に記載の方法もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

【0078】

また、化合物 (I) は上記の製造法以外にも、例えば国際公開第01/81288号、特開平8-92082号公報、特開2001-39968号公報、米国特許第6125007号明細書、「ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics)」, 2002年, 第55巻, p.61-70、「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.)」, 1971年, 第93巻, p.6708-6709、「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. & Med. Chem. Lett.)」, 1999年, 第9巻, p.1945-1948、「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」, 2002年, 第43巻, p.291-293、「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスクション

ズ1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1)」, 1989年, p. 441-448、「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスアクションズ1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1)」, 1977年, p. 2502-2512、「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ (C) (J. Chem. Soc. (C))」, 1971年, p. 3899-3902、「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ, パーキン・トランスアクションズ1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1)」, 1974年, p. 1417-1421、「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」, 1981年, 第22巻, p. 267-270などに記載の方法またはそれらに準じた方法により得ることもできる。

【0079】

さらに、化合物(I)、原料化合物および中間体化合物における各官能基の変換および置換基に含まれる官能基の変換は、公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) など] またはそれらに準じた方法によって行うことができる。

【0080】

上記の方法などを適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法を適当に組み合わせて、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

【0081】

化合物(I)の中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を、本発明のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤に使用することができる。

化合物(I)の塩を取得したい場合には、化合物(I)の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また化合物(I)が遊離の形で得られるときは化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させれ

ばよい。

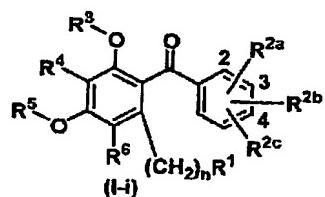
【0082】

また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明のHsp90ファミリー蛋白質阻害剤に使用することができる。

本発明によって得られる化合物（I）の具体例を第1表および第2表に示す。なお、表中のPhはフェニルを表し、R_{2a}、R_{2b}およびR_{2c}における基の前に記載した数字は、フェニル上のそれぞれの置換位置を表す。

【0083】

【表1】



第1表

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	H	H
2	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	H	Br
3	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	H	Ph
4	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	H	COCH ₃
5	CO ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
6	CO ₂ CH ₃	1	3-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
7	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
8	CO ₂ CH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
9	OCH ₃	2	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
10	CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
11	OCH ₃	2	4-NO ₂	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
12	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
13	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
14	CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
15	CO ₂ CH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	I
16		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

【0084】

【表2】

第1表続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
17		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
18	CO ₂ CH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH=CH ₂	H
19	CO ₂ CH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	H
20	CO ₂ CH ₃	1	4-OH	H	H	H	H	H	H
21		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
22		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
23		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
24		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
25		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
26	CON(CH ₃)CH ₂ CH(OH) -CH ₂ OH	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
27	CO ₂ CH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H

【0085】

【表3】

第1表続き

化 合 物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
28		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
29	CO ₂ CH ₃	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
30		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
31		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
32		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
33	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ -CH ₂ OCH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
34	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	2-F	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
35		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
36		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

【0086】

【表4】

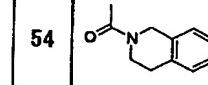
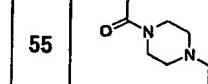
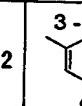
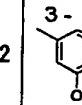
第1表続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
37		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
38		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
39		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
40		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
41		1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
42	CON(CH ₃) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
43		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
44		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
45		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

【0087】

【表5】

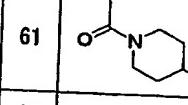
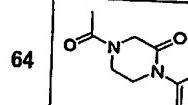
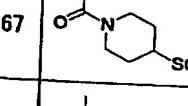
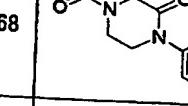
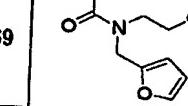
第1表続き

化合物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
46	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
47	CONHCH(CH ₂ OH) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
48	CONHCCH ₃ (CH ₂ OH) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
49	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
50	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-F	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
51	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
52	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	3-F	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
53	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
54		1	4-F	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
55		1	4-OH	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
56	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ -CH ₂ OCH ₃	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
57	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	3-Cl	4-F	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
58	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
59	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

【0088】

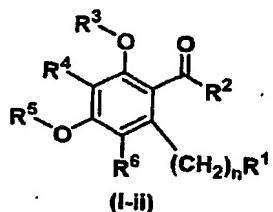
【表6】

第1表続き

化 合 物	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
60	OCH ₂ CH ₂ OH	2	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
61		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
62	OCH ₂ CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
63	OCH ₂ CH ₂ OH	2	3-OH	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
64		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
65	OCH ₂ CH ₂ OH	2	4-OCHF ₂	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
66	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ -CH ₂ OCH ₃	1	4-F	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
67		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
68		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
69		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

【0089】

【表7】



第2表

化合物	R ¹	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
70	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	4-ピリジル	H	H	H	CH ₂ CH ₃
71	OCH ₂ CH ₂ OH	2	3-チエニル	H	H	H	CH ₂ CH ₃
72	OCH ₂ CH ₂ OH	2	2-チエニル	H	H	H	CH ₂ CH ₃
73	OCH ₂ CH ₂ OH	2	3-フリル	H	H	H	CH ₂ CH ₃
74	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	3-チエニル	H	H	H	CH ₂ CH ₃

【0090】

次に、化合物（I）の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1 Hsp90蛋白質結合活性試験

(1) セル (Cell), 89, 239-250 (1997) 記載の方法に従って調製されたヒトN末端組換えHsp90蛋白質 (9-236アミノ酸領域) をトリス緩衝化生理食塩水 (TBS、pH7.5) で1 μg/mLになるように希釈し、グライナー社製96穴ELISAアッセイプレートに70 μL/ウェルの量で分注した後、4°Cで1晩放置して固相化した。

(2) 上清を除去し、1 % ウシ血清アルブミン (BSA) を含むトリス緩衝化生理食塩水を350 μL/ウェルの量で分注してブロッキングを行った。

(3) ブロッキング液を除去した後、0.05 % ツイーン20を含むトリス緩衝化生理食塩水 (TBST) を500 μL/ウェルの量加えて固相を洗浄する操作を3回繰り返した。

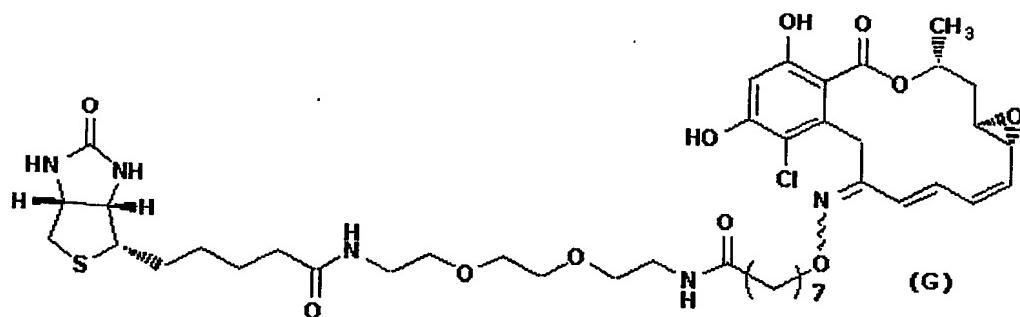
(4) 試験化合物を、TBSTを用いて最高濃度0.1 mmol/Lから√10倍希釈で8段階に希釈した溶液を別の容器に作成した。この試験化合物溶液を、TBSTを90 μL/ウェルの量であらかじめ分注したアッセイプレートに、10 μL/ウェルの量で添加し、24°Cで1時間放置した。ここで、アッセイのポジティブコントロールとしてジメチルスルホキシドを終濃度0.1 μL/ウェルで、ネガティブコントロール

としてラディシコールを終濃度 $0.29 \mu\text{mol/L}$ で用い、試験化合物と同一プレートに並べて試験化合物を用いた場合と同様の操作を行った。

(5) 最終濃度 $0.1 \mu\text{mol/L}$ になるように、式(G)で表されるビオチン化ラディシコールを加え、さらに 24°C で1時間放置して、固相化したHsp90蛋白質に対する試験化合物の結合の競合反応を行った。

【0091】

【化13】



【0092】

(6) (5) の反応液を除去した後、TBSTを $500 \mu\text{L}/\text{ウェル}$ の量加えて固相を洗浄する操作を3回繰り返した。

(7) ヨーロピウム標識ストレプトアビジン [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] をアッセイ用緩衝液 [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] で最終濃度 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ になるように希釈し、 $100 \mu\text{L}/\text{ウェル}$ の量で分注した後、室温で1時間放置して、ビオチニアビジン結合反応を行った。

(8) (7) の反応液を除去後、TBSTを $500 \mu\text{L}/\text{ウェル}$ の量加えて固相を洗浄する操作を5回繰り返した。

(9) 蛍光増強溶液 [ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] を $100 \mu\text{L}/\text{ウェル}$ の量で加え、室温で5分間発色反応を行い、マルチラベルカウンター [ARVO 1420、ワラック オイ (Wallac Oy) 社製] を用いて、励起波長 340 nm 、測定波長 615 nm で時間分解蛍光を測定した。

【0093】

ポジティブコントロールでの時間分解蛍光の測定値を結合率 100% 、ネガティ

ブコントロールでの測定値を結合率0 %として、試験化合物を加えたウェルでの結合率をそれぞれのウェルでの測定値より算出した。

上記の方法により、例えば化合物1、2、4～14、17、21～25、30～46、50～68、70および72～74は、 $10 \mu\text{mol/L}$ 以下の濃度において、ビオチン化ラディシコールのHsp90蛋白質との結合を30 %以上阻害し、Hsp90蛋白質に対する結合活性があることが示された。

【0094】

また、前述したように、例えばゲルダナマイシン(Geldanamycin)、ハーピマイシンなどのベンゾキノンアンサマイシン系抗生物質およびラディシコール(Radicicol)が、Hsp90ファミリー蛋白質に結合する化合物として知られており [セル・ストレス&シャペロンズ (Cell Stress & Chaperones), 3, 100-108 (1998)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 42, 260-266 (1999)]、これらの化合物はいずれもHsp90ファミリー蛋白質に結合し、Hsp90ファミリー蛋白質の機能を阻害することにより抗腫瘍活性などの薬理活性を示すと報告されている。さらに、ゲルダナマイシン誘導体 [17-AAG、インヴェストゲーションナル・ニュー・ドラッグス (Invest. New Drugs), 17, 361-373 (1999)] およびラディシコール誘導体 [キャンサー・リサーチ (Cancer Research), 59, 2931-2938 (1999)、ブラッド (Blood), 96, 2284-2291 (2000)、キャンサー・ケモセラピー&ファーマコロジー (Cancer Chemotherapy and Pharmacology), 48, 435-445 (2001)、W096/33989、W098/18780、W099/55689、W002/16369] が、抗腫瘍効果を示すことが報告されている。

【0095】

したがって、化合物(I)は、Hsp90ファミリー蛋白質またはHsp90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質(Hsp90 client protein)が関与する疾患の治療剤(例えば、抗腫瘍剤など)として有用であると考えられる。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

【0096】

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

【0097】

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがある。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

【0098】

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤および可塑剤、ならびに希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種またはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

【0099】

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度により異なるが、通常経口の場合、成人一人当たり0.01mg～1g、好ましくは0.05～50mgを一日一回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人当たり0.001～500mg、好ましくは0.01～100mgを一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

【0100】

以下に、本発明の態様を実施例および参考例で説明する。

【0101】

【実施例】

実施例1：2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン（化合物1）の合成

(工程1)

3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(40 g, 0.22 mol)をジクロロメタン(0.40 L)に溶解し、4℃に冷却した後、この溶液にジイソプロピルエチルアミン(0.15 L, 0.86 mol)およびクロロメチルメチルエーテル(67 mL, 0.88 mol)を加えて室温で24時間攪拌した。反応液に水(0.50 L)を加えてクロロホルム(0.30 L × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 4 / 1 ~ 1 / 1)にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル(43 g, 72 %)を無色油状物として得た。

APCI-MS(*m/z*)； 269 [M-H]⁻

(工程2)

水素化リチウムアルミニウム(1.0 g, 26 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を4℃に冷却し、この溶液に実施例1の工程1にて得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル(5.3 g, 20 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下し、4℃で30分間攪拌した。反応液に無水硫酸ナトリウム・10水和物を加えて反応を停止させ、室温で12時間攪拌した。得られた懸濁液を減圧濾過した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 9 ~ 1 / 1)にて精製し、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール(4.6 g, 98 %)を得た。

【0102】

(工程3)

実施例1の工程2にて得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール(4.6 g, 19 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(40 mL)に

溶解し、窒素雰囲気下、この溶液に4℃で60%水素化ナトリウム鉱油分散物(0.30 g, 7.5 mmol)を加え、4℃で1時間攪拌した。次いで反応混合物にヨウ化メチル(3.6 mL, 58 mmol)を滴下し、4℃で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)と水(0.2 L)を加え、酢酸エチル(0.20 L)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1/9 ~ 1/2)にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-(2-メトキシエチル)ベンゼンを定量的に得た。

FAB-MS(*m/z*)； 225 [M-OCH₃]⁺

(工程4)

実施例1の工程3にて得られる1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(5.00 g, 19.5 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(40 mL)に溶解し、4℃に冷却した後、この溶液にN-ブロモコハク酸イミド(3.47 g, 19.5 mmol)を加えて1時間攪拌した。反応液に水(0.10 L)を加え、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(ヘキサン / 酢酸エチル = 1/1, 0.30 L)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1/9 ~ 1/2)にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(5.7 g, 87%)を得た。

【0103】

(工程5)

実施例1の工程4にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモ-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(5.3 g, 16 mmol)をテトラヒドロフラン(0.10 L)に溶解し、-78℃に冷却した後、この溶液に1.6 mol/L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(30 mL, 48 mmol)を加えて5分間攪拌した。反応液にベンズアルデヒド(6.4 mL, 62 mmol)を加えて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)を加え、酢酸エチル(0.30 L)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1/9 ~ 1/2)にて精製し、

[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニルメタノール(3.0 g, 53 %)を得た。[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニルメタノール(3.0 g, 8.4 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、モレキュラーシーブス4Å(7.9 g)およびニクロム酸ピリジニウム(7.9 g, 21 mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 9 ~ 1 / 2)にて精製し、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(2.9 g, 96 %)を得た。

(工程6)

実施例1の工程5にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(0.14 g, 0.38 mmol)をメタノール(3.0 mL)に溶解し、この溶液に4 mol / L 塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(3.0 mL)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(メタノール / クロロホルム = 1 / 9)にて精製し、化合物1を定量的に得た。

APCI-MS(m/z)； 271 [M-H]⁻

【0104】

実施例2：5-プロモ-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(化合物2)の合成

(工程1)

実施例1の工程5にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(0.11 g, 0.24 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)に溶解し、この溶液にN-プロモコハク酸イミド(47 mg, 0.26 mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に水(50 mL)を加え、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1, 50 mL)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 2)にて精製し、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-プロモ-2-(2-メトキシエ

チル) フェニル=フェニル=ケトン(0.11 g, 96 %)を得た。
(工程2)

実施例1の工程6に準じて、実施例2の工程1にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-プロモ-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(0.11 g, 0.24 mmol)から、メタノール(3.0 mL)および4 mol / L 塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(3.0 mL)を用いて、化合物2(71 mg, 85 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；349, 351 [M-H]⁻

【0105】

実施例3：2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)-5-フェニルフェニル=フェニル=ケトン(化合物3)の合成
(工程1)

実施例1の工程1にて得られる3, 5-ビス(メトキシメトキシ)フェニル酢酸メチル(43 g, 0.16 mol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.68 L)に溶解し、4℃に冷却した後、この溶液にN-ブロモコハク酸イミド(28 g, 0.16 mol)を加えて室温まで昇温しながら3時間攪拌した。反応液に水(0.50 L)を加え、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2, 0.40 L X 4)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 ~ 1 / 2)にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチルを定量的に得た。

APCI-MS(m/z)；349, 351 [M+H]⁺

(工程2)

実施例3の工程1にて得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-ブロモフェニル酢酸メチル(15.0 g, 43.0 mmol)を1, 2-ジメトキシメタン(0.15 L)と水(6.0 mL)の混合溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下、この溶液にフェニルホウ酸(7.3 g, 60 mmol)、ビス(トリ-*o*-トリルホスфин)パラジウム(II)ジクロリド(0.68 g, 0.86 mmol)および炭酸セシウム(42 g, 0.13 mol)を加えて16.5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濾過し、濾液を減圧

濃縮した。得られた残渣に水(0.50 L)を加え、酢酸エチル(0.40 L X 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 ~ 1 / 3)にて精製し、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル酢酸メチルを定量的に得た。

APCI-MS(m/z)；347 [M+H]⁺

【0106】

(工程3)

実施例1の工程2に準じて、実施例3の工程2にて得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル酢酸メチル(0.50 g, 1.4 mmol)から、水素化リチウムアルミニウム(0.10 g, 2.6 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]エタノール(0.37 g, 81 %)を得た。

(工程4)

実施例3の工程3にて得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-フェニルフェニル]エタノール(1.2 g, 3.7 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、この溶液に60 % 水素化ナトリウム鉱油分散物(0.30 g, 7.5 mmol)を加え、4℃で4分間攪拌した。次いで反応混合物にヨウ化メチル(0.70 mL, 11 mmol)を滴下し、4℃で1時間した後、室温に昇温しながらさらに48時間攪拌した。反応混合物に水(10 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を加え、酢酸エチル(0.10 L)で抽出した。有機層を水(0.10 L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 9 ~ 1 / 2)にて精製し、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-(2-メトキシエチル)-2-フェニルベンゼン(1.1 g, 91 %)を得た。

【0107】

(工程5)

実施例1の工程4に準じて、実施例3の工程4にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-(2-メトキシエチル)-2-フェニルベンゼン(1.1 g

, 3.3 mmol)から、N-プロモコハク酸イミド(0.59g, 3.3 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(20 mL)を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-プロモ-3-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン(1.3 g, 96 %)を得た。

FAB-MS(*m/z*)； 411, 413 [M-H]⁻

(工程6)

実施例1の工程5に準じて、実施例3の工程5にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-プロモ-3-(2-メトキシエチル)-4-フェニルベンゼン(0.22 g, 0.54 mmol)から、1.6 mol / L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.0 mL, 1.6 mmol)、ベンズアルデヒド(0.22 mL, 2.2 mmol)およびテトラヒドロフラン(9.0 mL)を用いて、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニルフェニル]フェニルメタノール(0.12 g, 5 1 %)を得た。さらに、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニルフェニル]フェニルメタノール(82 mg, 0.19 mmol)から、モレキュラーシーブス4Å(0.20 g)、ニクロム酸ピリジニウム(0.20 g, 0.53 mmol)およびジクロロメタン(2.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニルフェニル=フェニル=ケトン(56.0 mg, 68 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 437 [M+H]⁺

(工程7)

実施例1の工程6に準じて、実施例3の工程6にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)-3-フェニルフェニル=フェニル=ケトン(54 mg, 0.12 mmol)から、4 mol / L 塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(3.0 mL)とメタノール(3.0 mL)を用いて、化合物3(27 mg, 63 %)を得た。

FAB-MS(*m/z*)； 349 [M+H]⁺

【0108】

実施例4：5-アセチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(化合物4)の合成

(工程1)

実施例1の工程5にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(1.4 g, 3.8 mmol)をクロロホルム(30 mL)に溶解し、4°Cに冷却した後、この溶液にヨウ素(0.97 g, 3.8 mmol)および[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(1.6 g, 3.8 mmol)を加えて室温まで昇温しながら4時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(50 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)を加えて反応を停止させ、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 ~ 1 / 2)にて精製し、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-ヨード-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(1.6 g, 87 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 487 [M+H]⁺

(工程2)

アルゴン雰囲気下、実施例4の工程1にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-ヨード-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(0.14 g, 0.28 mmol)をトルエン(5.0 mL)に溶解し、この溶液にトリプチル(1-エトキシビニル)スズ(0.13 mL, 0.39 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)を加えて110°Cで10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、10 % フッ化アンモニウム水溶液(20 mL)を加えて室温で2時間攪拌し、濾過した。濾液を酢酸エチル(0.10 L)で抽出し、3 mol / L 塩酸(10 mL)を加えて室温で4時間攪拌した後、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 9 ~ 1 / 3)にて精製し、3-アセチル-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(83 mg, 74 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 403 [M+H]⁺

(工程3)

実施例1の工程6に準じて、実施例4の工程2にて得られた3-アセチル-4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトンをトリプチル(1-エトキシビニル)スズ(0.13 mL, 0.39 mmol)とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.029 mmol)を用いて同様の条件で反応させ、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 9 ~ 1 / 3)にて精製した。

ニル=ケトン(72 mg, 0.18 mmol)から、メタノール(2.0 mL)および4 mol / L 塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(2.0 mL)を用いて、化合物4(45 mg, 80 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 313 [M-H]⁻

【0109】

実施例5：6-ベンゾイル-2-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル（化合物5）の合成

(工程1)

3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(30 g, 0.17 mol)をアセトン(0.50 L)に溶解し、室温でこの溶液に炭酸カリウム(91 g, 0.66 mol)およびアリルプロミド(0.11 L, 1.3 mol)を加えて8時間加熱還流した後、室温で10時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 15 ~ 1 / 3)にて精製し、3, 5-ジアリルオキシフェニル酢酸メチル(40 g, 93 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 263 [M+H]⁺

(工程2)

実施例5の工程1にて得られた3, 5-ジアリルオキシフェニル酢酸メチル(40 g, 0.14 mol)をトリフルオロ酢酸(0.15 L)に溶解し、4℃に冷却した後、この溶液に酢酸(9.5 mL, 0.17 mol)および無水トリフルオロ酢酸(40 mL, 0.28 mol)を加えて4℃で3.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 20 ~ 1 / 6)にて精製し、2-アセチル-3, 5-ジアリルオキシフェニル酢酸メチル(30 g, 65 %)を得た。

ESI-MS(m/z)； 305 [M+H]⁺

【0110】

(工程3)

実施例5の工程2にて得られた2-アセチル-3, 5-ジアリルオキシフェニル酢酸メチル(1.1 g, 3.7 mmol)をトリフルオロ酢酸(5.0 mL)に溶解し、この溶液にトリエチルシラン(1.2 mL, 7.5 mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン～酢酸エチル/ヘキサン = 1/4)にて精製し、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.66 g, 62 %)を得た。

(工程4)

実施例5の工程3にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.31 g, 1.3 mmol)をトリフルオロ酢酸(2.0 mL)に溶解し、4℃に冷却した後、この溶液に安息香酸(0.40 g, 3.3 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(1.0 mL)を加えて室温まで昇温しながら18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 1/9～1/4)にて精製し、3, 5-ジアリルオキシ-6-ベンゾイル-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.29 g, 55 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；395 [M+H]⁺

(工程5)

アルゴン雰囲気下、実施例5の工程4にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-6-ベンゾイル-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.29 g, 0.72 mmol)を酢酸(5.0 mL)に溶解し、この溶液にトリフェニルホスфин(74 mg, 0.28 mmol)および酢酸パラジウム(II)(16 mg, 0.071 mmol)を加えて80℃で5時間攪拌した。反応液にさらにトリフェニルホスphin(0.15 g, 0.57 mmol)および酢酸パラジウム(II)(32 mg, 0.14 mmol)を加えて100℃で13時間攪拌し、反応液を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 1/9～3/1)にて精製し、化合物5(0.23 g, 60 %)を得た。

得た。

APCI-MS(*m/z*)； 315 [M+H]⁺

【0111】

実施例6：2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(化合物6)の合成

(工程1)

実施例5の工程4に準じて、実施例5の工程3にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.33 g, 1.1 mmol)から、3-メトキシ安息香酸(0.52 g, 3.4 mmol)、トリフルオロ酢酸(3.0 mL)および無水トリフルオロ酢酸(0.80 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチルを定量的に得た。

(工程2)

実施例5の工程5に準じて、実施例6の工程1にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.51 g, 1.2 mmol)から、酢酸(7.0 mL)、トリフェニルホスфин(0.25 g, 0.97 mmol)および酢酸パラジウム(II)(55 mg, 0.25 mmol)を用いて、化合物6(0.21 g, 51 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 343 [M-H]⁻

【0112】

実施例7：5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(化合物7)の合成

(工程1)

実施例5の工程2にて得られる2-アセチル-3, 5-ジアリルオキシフェニル酢酸メチル(22 g, 72 mmol)を1, 4-ジオキサン(0.20 L)に溶解し、この溶液にギ酸アンモニウム(18 g, 0.29 mol)およびビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(II)ジクロリド(2.5 g, 3.6 mmol)を加えて8時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物に3 mol / L 塩酸(0.20 L)を加えて酸性にした後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとメタノールの混合溶媒(酢酸エチル / メタノール = 4 / 1, 0.20 L X 4)で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで

乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 2)にて精製し、2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(6.2 g, 39 %)を得た。

ESI-MS(m/z)； 223 [M-H]⁻

(工程2)

実施例5の工程3に準じて、実施例7の工程1にて得られた2-アセチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(5.4 g, 24 mmol)から、トリエチルシラン(10 mL, 63 mmol)およびトリフルオロ酢酸(25 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(3.6 g, 72 %)を無色結晶として得た。

APCI-MS(m/z)； 209 [M-H]⁻

【0113】

(工程3)

実施例1の工程1に準じて、実施例7の工程2にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(6.2 g, 30 mmol)から、クロロメチルメチルエーテル(9.0 mL, 0.12 mol)、ジイソプロピルエチルアミン(21 mL, 0.12 mol)およびジクロロメタン(60 mL)を用いて、3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル酢酸メチル(3.9 g 44 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 299 [M+H]⁺

(工程4)

実施例1の工程2に準じて、実施例7の工程3にて得られた3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル酢酸メチル(3.8 g, 13 mmol)から、水素化リチウムアルミニウム(0.70 g, 18 mmol)およびテトラヒドロフラン(50 mL)を用いて、2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル]エタノール(3.5 g, 99 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 271 [M+H]⁺

(工程5)

実施例1の工程3に準じて、実施例7の工程4にて得られた2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル]エタノール(3.5 g, 13 mmol)から、60 % 水素化ナトリウム鉱油分散物(1.0 g, 26 mmol)、ヨウ化メチル(1.6 mL

, 25 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド(30 mL) を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(3.5 g, 96 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 285 [M+H]⁺

【0114】

(工程6)

実施例1の工程4に準じて、実施例7の工程5にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチル-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(3.5 g, 12 mmol)から、N-プロモコハク酸イミド(2.2 g, 12 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド(55 mL) を用いて、1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-プロモ-2-エチル-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(4.3 g, 95 %)を得た。

(工程7)

実施例1の工程5に準じて、実施例7の工程6にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-プロモ-2-エチル-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(0.45 g, 1.2 mmol)から、1.6 mol / L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(3.1 mL, 4.9 mmol)、ベンズアルデヒド(0.63 mL, 6.2 mmol) および テトラヒドロフラン(10 mL) を用いて、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニルメタノール(0.46 g, 95 %)を得た。さらに、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル]フェニルメタノール(0.46 g, 1.2 mmol)から、モレキュラーシーブス4Å(0.80 g)、二クロム酸ピリジニウム(0.89 g, 2.4 mmol) およびジクロロメタン(6.0 mL) を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(0.33 g, 72 %)を得た。

(工程8)

実施例1の工程6に準じて、実施例7の工程7にて得られる4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル=フェニル=ケトン(0.19 g, 0.48 mmol)から、4 mol / L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液

(3.0mL) およびメタノール(3.0 mL) を用いて、化合物 7 (85 mg, 59 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 299 [M-H]⁻

【0115】

実施例 8：2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル (化合物 8) の合成

(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.42 g, 1.4 mmol)から、4-メトキシ安息香酸(0.66 g, 4.3 mmol)、トリフルオロ酢酸(3.0 mL) および無水トリフルオロ酢酸(0.80 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチルを定量的に得た。

(工程 2)

実施例 5 の工程 5 に準じて、実施例 8 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.63 g, 1.5 mmol)から、酢酸(10 mL)、トリフェニルホスフィン(0.31 g, 1.2 mmol)および酢酸パラジウム(II)(66 mg, 0.29 mmol)を用いて、化合物 8 (0.33 g, 64 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 345 [M+H]⁺

【0116】

実施例 9：5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン (化合物 9) の合成

(工程 1)

実施例 1 の工程 5 に準じて、実施例 7 の工程 6 にて得られた 1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-2-エチル-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(0.21 g, 0.58 mmol)から、1.6 mol / L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.1 mL, 1.8 mmol)、4-メトキシベンズアルデヒド(0.21 mL, 1.7 mmol)およびテトラヒドロフラン(5.0 mL)を用いて、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル] (4-メトキシフェニル) メタノール(0.22 g, 89 %)を得た。さらに、[4, 6-ビス(メトキシメト

キシ) - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) フェニル] (4 - メトキシフェニル) メタノール(0.21 g, 0.49 mmol)から、モレキュラーシーブス4Å(0.37 g)、二クロム酸ピリジニウム(0.37 g, 0.98 mmol)およびジクロロメタン(8.0 mL)を用いて、4, 6 - ビス (メトキシメトキシ) - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) フェニル = 4 - メトキシフェニル = ケトン(0.19 g, 89 %)を得た。
(工程2)

実施例1の工程6に準じて、実施例9の工程1にて得られた4, 6 - ビス (メトキシメトキシ) - 3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) フェニル = 4 - メトキシフェニル = ケトン(0.18 g, 0.42 mmol)から、4 mol / L 塩酸の1, 4 - ジオキサン溶液(2.5 mL)およびメタノール(2.5 mL)を用いて、化合物9(45 mg, 32 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*) : 331 [M+H]⁺

【0117】

実施例10 : 2 - [2 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシベンゾイル) フェニル] - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセタミド (化合物10) の合成

(工程1)

実施例8にて得られた化合物8(0.18 g, 0.53 mmol)をメタノール(1.5 mL)に溶解し、この溶液に2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(1.5 mL)を加えて室温で6時間攪拌した後、さらに50°Cで1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、4 mol / L 塩酸(3.0 mL)を加えて反応液を酸性とし、クロロホルム(50 mL X 3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、2 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(0.17 g, 0.52 mmol)を得た。

(工程2)

実施例10の工程1にて得られる2 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(0.18 g, 0.53 mmol)をジクロロメタン(2.0 mL)に溶解し、この溶液に1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイ

ミド・塩酸塩(0.14 g, 0.72 mmol)およびN-(2-メトキシエチル)メチルアミン(0.12 mL, 1.1 mmol)を加えて室温で14時間攪拌した。反応液に水(10 mL)を加え、クロロホルム(50 mL X2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム = 1 / 9)にて精製し、化合物10(28 mg, 13 %)を得た。
APCI-MS(m/z)； 402 [M+H]⁺

【0118】

実施例11：5-エチル-2-, 4-ジヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)フェニル=4-ニトロフェニル=ケトン(化合物11)の合成
(工程1)

実施例1の工程5に準じて、実施例7の工程6にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-2-エチル-3-(2-メトキシエチル)ベンゼン(0.49 g, 1.3 mmol)から、1.6 mol / L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(2.6 mL, 4.2 mmol)、4-ニトロベンズアルデヒド(0.61 g, 4.0 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル] (4-ニトロフェニル)メタノール(0.24 g, 41 %)を得た。[4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル] (4-ニトロフェニル)メタノール(0.23 g, 0.53 mmol)から、モレキュラーシーブス4Å(0.40 g)、二クロム酸ピリジニウム(0.40 g, 1.1 mmol)およびジクロロメタン(8.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル=4-ニトロフェニル=ケトン(0.20 g, 87 %)を得た。

(工程2)

実施例1の工程6に準じて、実施例11の工程1にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-3-エチル-2-(2-メトキシエチル)フェニル=4-ニトロフェニル=ケトン(55 mg, 0.13 mmol)から、4 mol / L 塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(1.0 mL)、およびメタノール(1.0 mL)を用いて、化合物11(31 mg, 70 %)を得た。

FAB-MS(m/z)； 346 [M+H]⁺

【0119】

実施例12：5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(化合物12)の合成

(工程1)

実施例5の工程3にて得られる3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.84 g, 2.9 mmol)をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下-78℃に冷却した後、この溶液に1.0 mol / L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(8.4 mL, 8.4 mmol)を滴下し、-78℃で4時間攪拌した。反応混合物に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液(50 mL)を加えて室温で3時間攪拌した後、酢酸エチル(0.10 L X 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 9 ~ 1 / 1)にて精製し、2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エタノール(0.74 g, 97 %)を得た。

(工程2)

実施例1の工程3に準じて、実施例12の工程1にて得られる2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エタノール(3.5 g, 13 mmol)から、60 % 水素化ナトリウム鉱油分散物(0.12 g, 3.0 mmol)、2-ブロモエチルメチルエーテル(0.28 mL, 3.0 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、1, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ベンゼン(0.27 g, 84 %)を得た。

【0120】

(工程3)

実施例5の工程4に準じて、実施例12の工程2にて得られた1, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ベンゼン(0.16 g, 0.48 mmol)から、4-メトキシ安息香酸(0.22 g, 1.5 mmol)、トリフルオロ酢酸(1.5 mL)および無水トリフルオロ酢酸(0.40 mL)を用いて、4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(0.14 g, 62 %)を得た。

(工程4)

実施例5の工程5に準じて、実施例12の工程3にて得られた4, 6-ジアリルオキシー-3-エチル-2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(0.14 g, 0.30 mmol)から、酢酸(4.0 mL)、トリフェニルホスフィン(0.13 g, 0.48 mmol)および酢酸パラジウム(II)(26 mg, 0.12 mmol)を用いて、化合物12(59 mg, 52 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；375 [M+H]⁺

【0121】

実施例13：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物13)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.10 g, 0.30 mmol)から、N-ヒドロキシコハク酸イミド(0.11 g, 0.96 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.61 mmol)、ジエタノールアミン(0.087 mL, 0.91 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物13(40 mg, 30 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；418 [M+H]⁺

【0122】

実施例14：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアセタミド(化合物14)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(43 mg, 0.13 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(40 mg, 0.26 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(50 mg, 0.26 mmol)、2-(メチルアミノ)エタノール(29 mg, 0.39 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.50 mL)を用いて、化合物14(19 mg, 37 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 388 [M+H]⁺

【0123】

実施例15：3，5-ジヒドロキシ-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(化合物15)の合成
(工程1)

実施例5の工程4に準じて、実施例5の工程1にて得られた3，5-ジアリルオキシフェニル酢酸メチル(5.2 g, 20 mmol)から、トリフルオロ酢酸(40 mL)、4-メトキシ安息香酸(9.1 g, 3.3 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(8.0 mL)を用いて、3，5-ジアリルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(4.4 g, 53 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 397 [M+H]⁺

(工程2)

実施例4の工程1に準じて、実施例15の工程1にて得られた3，5-ジアリルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.1 g, 2.9 mmol)から、ヨウ素(0.73 g, 2.9 mmol)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(1.3 g, 2.9 mmol)およびクロロホルム(30 mL)を用いて、3，5-ジアリルオキシ-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(1.0 g, 69 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 523 [M+H]⁺

(工程3)

実施例15の工程2にて得られた3，5-ジアリルオキシ-2-ヨード-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(80 mg, 0.15 mmol)を1，4-ジオキサン(1.0 ml)に溶解し、この溶液に二酸化セレン(36 mg, 0.34 mmol)および酢酸(0.028 ml, 0.46 mL)を加え、75℃で半日間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ入れ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム / メタノール = 9 / 1)にて精製し、化合物15(1.2 mg, 8.2 %)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm)： 8.05(br s, 1H), 7.71(d, J = 8.8 Hz, 2H),

6.92(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.63(s, 1H), 6.03(br s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.71(s, 2H), 3.56(s, 3H)

FAB-MS(m/z)； 443 [M+H]⁺

実施例16：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセタミド(化合物16)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(54 mg, 0.16 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(90 mg, 0.59 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(94 mg, 0.49 mmol)、メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミン(60 mg, 0.49 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.50 mL)を用いて、化合物16(27 mg, 38 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 435 [M+H]⁺

【0124】

実施例17：2-(4-{2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]アセチル}ピペラジン-1-イル)ベンゼンカルボニトリル(化合物17)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(54 mg, 0.16 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(90 mg, 0.59 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(94 mg, 0.49 mmol)、2-ピペラジニルベンゼンカルボニトリル(95 mg, 0.51 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.50 mL)を用いて、化合物17(46 mg, 57 %)を得た。

FAB-MS(m/z)； 501 [M+H]⁺

【0125】

実施例18：5-アリルオキシ-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(化合物18)の合成

実施例15の工程1にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(100 mg, 0.25 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、-78°Cに冷却した後、この溶液に1.0 mol/L 三臭化ホウ素のヘキサン溶液(0.50 mL, 0.5 mmol)を加えて-78°Cで30分間攪拌した。反応液にメタノールおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えてクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム / メタノール = 20 / 1)にて精製し、化合物18(54 mg, 61 %)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 9.83(s, 1H), 7.61(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.91(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.48(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.04(m, 1H), 5.43(dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 5.32(dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 4.56(dt, J = 5.3, 1.5 Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.37(s, 2H)
FAB-MS(m/z): 357 [M+H]⁺

【0126】

実施例19：3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(化合物19)および3, 5-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(化合物20)の合成

実施例15の工程1にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(100 mg, 0.25 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、この溶液に1.0 mol/L 三臭化ホウ素のヘキサン溶液(2.0 mL, 2.0 mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液にメタノールを加えて10分間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム / メタノール = 9 / 1)にて精製し、化合物19(9.9 mg, 13 %)および化合物20(38 mg, 51 %)をそれぞれ得た。

化合物19

¹H-NMR(CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 9.21(br s, 1H), 7.65(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.33(br s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.37(s, 2H)

FAB-MS(m/z): 317 [M+H]⁺

化合物20

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270 MHz) δ (ppm): 9.46(br s, 3H), 7.52(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.25(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.22(d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 3.31(s, 2H)

FAB-MS(m/z); 303 [M+H]⁺

【0127】

実施例20：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-(3-ヒドロキシピペリジノ)エタノン(化合物21)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(93 mg, 0.28 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.75 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.68 mmol)、3-ヒドロキシピペリジン(0.12 g, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物21(50 mg, 43 %)を得た。

APCI-MS(m/z); 414 [M+H]⁺

【0128】

実施例21：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]エタノン(化合物22)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(99 mg, 0.30 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.68 mmol)、3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン(0.14 g, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物22(46 mg, 57 %)を得た。

APCI-MS(m/z); 428 [M+H]⁺

【0129】

実施例22：1- {2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]アセチル}ピペリジン-3-カルボキサミド（化合物23）の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.10 g, 0.31 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.75 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.68 mmol)、ピペリジン-3-カルボキサミド(0.16 g, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物23(72 mg, 52 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；441 [M+H]⁺

【0130】

実施例23：1- {2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]アセチル}ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物24）の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.10 g, 0.31 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.75 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.14 g, 0.73 mmol)、ピペリジン-4-カルボキサミド(0.16 g, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物24(13 mg, 9.7 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；441 [M+H]⁺

【0131】

実施例24：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン（化合物25）の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-

3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(98 mg, 0.30 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.75 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.68 mmol)、3-ヒドロキシピロリジン(0.13 mL, 1.4 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物25(17 mg, 15 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；400 [M+H]⁺

【0132】

実施例25：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-N-メチルアセタミド(化合物26)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.11 g, 0.32 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.13 g, 0.82 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.15 g, 0.76 mmol)、3-メチルアミノ-1, 2-プロパンジオール(0.13 mL, 1.3 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物26(62 mg, 46 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；418 [M+H]⁺

【0133】

実施例26：3-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(化合物27)の合成

(工程1)

実施例18にて得られる化合物19(0.76 g, 2.1 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(12 mL)に溶解し、室温で、この溶液に炭酸カリウム(0.66 g, 4.8 mmol)およびヨウ化メチル(0.34 mL, 5.5 mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)と水(0.20 L)を加え、酢酸エチル(0.20 L)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより得られた3, 5-ジメトキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)フ

エニル酢酸メチルは、精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

APCI-MS(*m/z*)； 371 [M+H]⁺

(工程2)

アルゴン雰囲気下、トリフェニルホスフィン(0.22 g, 0.84 mmol)および酢酸パラジウム(II)(47 mg, 0.21 mmol)をテトラヒドロフラン(2.0 mL)に溶解し、室温で10分間攪拌した。この反応混合物に、実施例26の工程1にて得られた3, 5-ジメトキシー-2-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.78 g, 2.1 mmol)のギ酸(20 mL)溶液を加えて80°Cで5時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 ~ 1 / 1)にて精製し、化合物27(0.39 g, 56 %)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm)： 7.77(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.77(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.40(s, 1H), 6.38(s, 1H), 5.70(br s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.61(s, 2H), 3.49(s, 6H)

APCI-MS(*m/z*)； 331 [M+H]⁺

【0134】

実施例27：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセタミド(化合物28)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(98 mg, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.68 mmol)、(ピリジン-3-イルメチル)アミン(0.12 mL, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物28(62 mg, 46 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 421 [M+H]⁺

【0135】

実施例28：2-エチル-3, 5-ジヒドロキシー-6-(3, 4-ジメトキシベ

ンゾイル) フェニル酢酸メチル (化合物 29) の合成
(工程 1)

実施例 5 の工程 4 に準じて、実施例 5 の工程 3 にて得られる 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.69 g, 2.4 mmol)から、3, 4-ジメトキシ安息香酸(0.95 g, 5.2 mmol)、トリフルオロ酢酸(3.0 mL)および無水トリフルオロ酢酸(0.70 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチル(0.87 g, 81 %)を得た。
(工程 2)

実施例 5 の工程 5 に準じて、実施例 28 の工程 1 にて得られた 3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル) フェニル酢酸メチル(0.87 g, 1.9 mmol)から、酢酸(15 mL)、トリフェニルホスフィン(0.39 g, 1.5 mmol)および酢酸パラジウム(II)(86 mg, 0.38 mmol)を用いて、化合物 29(0.30 g, 42 %)を得た。

ESI-MS(*m/z*)； 375 [M+H]⁺

【0136】

実施例 29：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル]-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エタノン (化合物 30) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(95 mg, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.66 mmol)、1-フェニルピペラジン(0.18 mL, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 30(95 mg, 70 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 473 [M-H]⁻

【0137】

実施例 30：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル]-1-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ) エタ

ノン（化合物31）の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(96 mg, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.67 mmol)、4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン(0.21 g, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物31(82 mg, 58 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；488 [M-H]⁻

【0138】

実施例31：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エタノン（化合物32）の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(92 mg, 0.28 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.10 g, 0.64 mmol)、1-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン・2塩酸塩(0.27 g, 1.1 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物32(26 mg, 19 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；477 [M+H]⁺

【0139】

実施例32：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド（化合物33）の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.10 g, 0.30 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.78 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸

塩(0.13 g, 0.68 mmol)、2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(0.15 g, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物3(45 mg, 34 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)；430 [M-H]⁻

【0140】

実施例33：6-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル]-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=2-フルオロー-4-メトキシフェニル=ケトン(化合物34)の合成

(工程1)

実施例1の工程3に準じて、実施例7の工程4にて得られる2-[3, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルフェニル]エタノール(4.5 g, 17 mmol)から、60 % 水素化ナトリウム鉱油分散物(2.7 g, 68 mmol)、臭化アリル(5.8 mL, 67 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(90 mL)を用いて、3-(2-アリルオキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルベンゼン(4.2 g, 81 %)を淡黄色油状物として得た。

(工程2)

実施例1の工程4に準じて、実施例33の工程1にて得られた3-(2-アリルオキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-2-エチルベンゼン(4.2 g, 14 mmol)から、N-ブロモコハク酸イミド(2.7 g, 15 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(60 mL)を用いて、3-(2-アリルオキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-2-エチルベンゼン(5.0 g, 95 %)を淡黄色油状物として得た。

【0141】

(工程3)

実施例33の工程2にて得られた3-(2-アリルオキシエチル)-1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-4-ブロモ-2-エチルベンゼン(5.0 g, 13 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)と水(10 mL)の混合溶媒に溶解し、室温で攪拌しながら、この溶液に4-メチルモルホリン N-オキシド(1.9 g, 16 mmol)および2.5 % 四酸化オスミウムの2-メチル-2-ブロバノール溶液(1.0 mL)を加え、

終夜攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてさらに2時間攪拌し、反応液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、3-{2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニル]エトキシ}プロパン-1,2-ジオールを得た。得られた3-{2-[3,5-ビス(メトキシメトキシ)-6-ブロモ-2-エチルフェニル]エトキシ}プロパン-1,2-ジオールをN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解し、室温で攪拌しながら、2,2-ジメトキシプロパン(6.4 mL, 52 mmol)およびp-トルエンスルホン酸・1水和物(0.12 g, 0.631mmol)を加えて30分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、反応液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1/9 ~ 1/4)にて精製し、1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ}エチル-4-ブロモ-2-エチルベンゼン(5.6 g, 93 %)を無色油状物として得た。

ESI-MS(*m/z*)；480, 482 [M+NH₃]⁺

【0142】

(工程4)

実施例1の工程5に準じて、実施例33の工程3にて得られた1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ}エチル-4-ブロモ-2-エチルベンゼン(0.39 g, 0.84 mmol)から、1.5 mol/L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(1.0 mL, 1.5 mmol)、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(0.13 g, 0.84 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、(4,6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ}エチル)-3-エチルフェニル)(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタノールを得た。さらに、(4,6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ}

] エチル{ - 3 - エチルフェニル) (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) メタノールから、二クロム酸ピリジニウム(0.16 g, 0.425 mmol)およびジクロロメタン(10 mL)を用いて、4, 6 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - {2 - [(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ] エチル} - 3 - エチルフェニル = 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル = ケトン(0.21 g, 46 %)を得た。

(工程 5)

実施例 1 の工程 6 に準じて、実施例 3 3 の工程 4 にて得られた 4, 6 - ビス (メトキシメトキシ) - 2 - {2 - [(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ] エチル} - 3 - エチルフェニル = 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル = ケトン(0.12 g, 0.23 mmol)から、メタノール(2.0 mL)および4 mol / L 塩酸の 1, 4 - ジオキサン溶液(2.0 mL)を用いて、化合物 3 4 (54 mg, 60 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 407 [M-H]⁻

【0143】

実施例 3 4 : 2 - [2 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシベンゾイル) フェニル] - 1 - [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] エタノン (化合物 3 5) の合成

実施例 1 0 の工程 2 に準じて、実施例 1 0 の工程 1 にて得られる 2 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(93 mg, 0.28 mmol)から、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.68 mmol)、1 - (3 - メトキシフェニル) ピペラジン(0.22 g, 1.1 mmol)およびN, N - ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 3 5 (0.11 g, 74 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 505 [M+H]⁺

【0144】

実施例 3 5 : 1 - アセチル - 4 - {2 - [2 - エチル - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシベンゾイル) フェニル] アセチル} ピペラジン (化合物 3 6

) の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(89 mg, 0.27 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.63 mmol)、1-アセチルピペラジン(0.14 g, 1.1 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 36(77 mg, 65 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 439 [M-H]⁻

【0145】

実施例 36：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル]-1-(4-メチルピペラジン-1-イル) エタノン（化合物 37）の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(95 mg, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.68 mmol)、1-メチルピペラジン(0.13 mL, 1.2 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物 37(58 mg, 49 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 413 [M+H]⁺

【0146】

実施例 37：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル]-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エタノン（化合物 38）の合成

実施例 10 の工程 2 に準じて、実施例 10 の工程 1 にて得られる 2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル) フェニル酢酸(98 mg, 0.30 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.75 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド(0.11 g

, 0.69 mmol)、6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩(0.28 g, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物38(61 mg, 41 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 504 [M-H]⁻

【0147】

実施例38：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(フラン-2-イルメチル)-N-メチルアセタミド(化合物39)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(96 mg, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.67 mmol)、N-メチルフルフリルアミン(0.13 mL, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物39(86 mg, 70 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 422 [M-H]⁻

【0148】

実施例39：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタノン(化合物40)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(93 mg, 0.28 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.65 mmol)、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(0.14 mL, 1.1 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物40(39 mg, 32 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 441 [M-H]⁻

【0149】

実施例40：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン（化合物41）の合成

(工程1)

実施例10の工程1に準じて、実施例28にて得られる化合物29(0.34 g, 0.89 mmol)から、2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびアセトニトリル(10 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)フェニル酢酸を定量的に得た。

FAB-MS(*m/z*)； 361 [M+H]⁺

(工程2)

実施例10の工程2に準じて、実施例40の工程1にて得られた2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.10 g, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.71 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.66 mmol)、1-フェニルピペラジン(0.13 mL, 0.86 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物41(49 mg, 34 %)を得た。

ESI-MS(*m/z*)； 505 [M+H]⁺

【0150】

実施例41：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ジメチルアセタミド（化合物42）の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(92 mg, 0.28 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・ジメチルアミン塩(0.22 g, 1.1 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.65 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物42(69 mg, 69 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 356 [M-H]⁻

【0151】

実施例42：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)フェニル]-1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]エタノン(化合物43)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(89 mg, 0.27 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(95 mg, 0.62 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.63 mmol)、1-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン(0.19 mg, 1.1 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物43(86 mg, 65 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；489 [M-H]⁻

【0152】

実施例43：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)フェニル]-1-モルホリノエタノン(化合物44)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(90 mg, 0.27 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.10 g, 0.68 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.63 mmol)、モルホリン(0.095 mL, 1.1 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物44(68 mg, 63 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；398 [M-H]⁻

【0153】

実施例44：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]アセタミド(化合物45)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(93 mg, 0.28 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.69 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸

塩(0.12 g, 0.65 mmol)、1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン(0.16 mL, 1.1 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物45(75 mg, 59 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；453 [M-H]⁻

【0154】

実施例45：6-[2-(2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル]-5-エチル-2,4-ジヒドロキシフェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(化合物46)の合成

(工程1)

実施例1の工程5に準じて、実施例33の工程3にて得られた1,5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-ブロモ-2-エチルベンゼン(0.51 g, 1.1 mmol)から、1.5 mol/L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(1.5 mL, 2.3 mmol)、4-メトキシベンズアルデヒド(0.27 mL, 2.2 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL)を用いて、(4,6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-3-エチルフェニル)(4-メトキシフェニル)メタノールを得た。さらに、(4,6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-3-エチルフェニル)(4-メトキシフェニル)メタノールから、二クロム酸ピリジニウム(0.83 g, 2.2 mmol)およびジクロロメタン(10 mL)を用いて、4,6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-3-エチルフェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(0.29 g, 61 %)を無色油状物として得た。

(工程2)

実施例1の工程6に準じて、実施例45の工程1にて得られた4,6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-3-エチルフェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(0.29 g, 0.56 mmol)から、4 mol/L 塩酸の1,4-ジオキサン溶液(

1.5 mL) およびメタノール(1.5 mL)を用いて、化合物46(70 mg, 30 %)を無色固体として得た。

APCI-MS(m/z)； 389 [M-H]⁻

実施例46：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アセタミド(化合物47)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(96 mg, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.67 mmol)、2-アミノプロパン-1, 3-ジオール(0.10 g, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物47(63 mg, 54 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 402 [M-H]⁻

【0155】

実施例47：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-[1-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル]アセタミド(化合物48)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(96 mg, 0.29 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.72 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.13 g, 0.67 mmol)、2-アミノ-2-メチルプロパン-1, 3-ジオール(0.12 g, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物48(32 mg, 26 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 416 [M-H]⁻

実施例48：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物49)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例40の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.11 g, 0.32 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.80 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.14 g, 0.73 mmol)、ジエタノールアミン(0.12 mL, 1.3 mmol)および、N, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物49(63 mg, 44 %)を得た。

ES-MS(*m/z*)； 448 [M+H]⁺

【0156】

実施例49：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-フルオロベンゾイル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物50)の合成

(工程1)

実施例5の工程4に準じて、実施例5の工程3にて得られる3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(0.52 g, 2.2 mmol)から、4-フルオロ安息香酸(0.91 g, 6.5 mmol)、トリフルオロ酢酸(5.0 mL)および無水トリフルオロ酢酸(1.7 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.64 g, 83 %)を得た。

(工程2)

実施例7の工程1に準じて、実施例49の工程1にて得られる3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.87 g, 1.9 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.38 g, 6.0 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(53 mg, 0.076 mmol)および1, 4-ジオキサン(25 mL)を用いて、2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(0.30 g, 61 %)を得た。

【0157】

(工程3)

実施例10の工程1に準じて、実施例49の工程2にて得られた2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸メチル(0

.30 g, 0.92 mmol)から、2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(6.0 mL)およびアセトニトリル(6.0 mL)を用いて、2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸を定量的に得た。

(工程4)

実施例10の工程2に準じて、実施例49の工程3にて得られた2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(88 mg, 0.28 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.11 g, 0.69 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.12 g, 0.64 mmol)、ジエタノールアミン(0.12 mg, 1.1 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物50(47 mg, 42 %)を得た。
ESI-MS(m/z)；406 [M-H]⁻

【0158】

実施例50：6-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル]-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=3, 4-ジメトキシフェニル=ケトン(化合物51)の合成

(工程1)

実施例1の工程5に準じて、実施例33の工程3にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-ブロモ-2-エチルベンゼン(0.10 g, 0.22 mmol)から、1.5 mol / L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.3 mL, 0.45 mmol)、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド(55 mg, 0.33 mmol)およびテトラヒドロフラン(4.0 mL)を用いて、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル)(3, 4-ジメトキシフェニル)メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル)(3, 4-ジメトキシフェニル)メタノールから、二クロム酸ピリジニウム(0.15 g, 0.40 mmol)およびジクロロメタン(4.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-

ジオキソランー4-イル)メトキシ]エチル} -3-エチルフェニル=3, 4-ジメトキシフェニル=ケトン(45 mg, 38 %)を得た。

(工程2)

実施例1の工程6に準じて、実施例50の工程1にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル} -3-エチルフェニル=3, 4-ジメトキシフェニル=ケトン(45 mg, 0.082 mmol)から、4 mol / L 塩酸の1,4-ジオキサン溶液(1.0 mL)およびメタノール(1.0 mL)を用いて、化合物51(25 mg, 75 %)を得た。

ESI-MS(m/z)； 419 [M-H]⁻

【0159】

実施例51：6-{2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル}-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=3-フルオロー-4-メトキシフェニル=ケトン(化合物52)の合成

(工程1)

実施例1の工程5に準じて、実施例33の工程3にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル} -4-ブロモ-2-エチルベンゼン(0.10 g, 0.22 mmol)から、1.5 mol / L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.30 mL, 0.45 mmol)、3-フルオロー-4-メトキシベンズアルデヒド(50 mg, 0.33 mmol)およびテトラヒドロフラン(4.0 mL)を用いて、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル} -3-エチルフェニル)(3-フルオロー-4-メトキシフェニル)メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル} -3-エチルフェニル)(3-フルオロー-4-メトキシフェニル)メタノールから、二クロム酸ピリジニウム(0.15 g, 0.40 mmol)およびジクロロメタン(4.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル} -3-

エチルフェニル=3-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン(70 mg, 61 %)を得た。

(工程2)

実施例1の工程6に準じて、実施例51の工程1にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル=3-フルオロ-4-メトキシフェニル=ケトン(70 mg, 0.13 mmol)から、4 mol / L 塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(1.5 mL)およびメタノール(1.5 mL)を用いて、化合物52(33 mg, 61 %)を得た

ESI-MS(m/z)； 407 [M-H]⁻

【0160】

実施例52：6-{2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ) エチル}-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=3, 4, 5-トリメトキシフェニル=ケトン(化合物53)の合成

(工程1)

実施例1の工程5に準じて、実施例33の工程3にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-4-ブロモ-2-エチルベンゼン(0.10 g, 0.22 mmol)から、1.5 mol / L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.30 mL, 0.45 mmol)、3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド(65 mg, 0.33 mmol)およびテトラヒドロフラン(4.0 mL)を用いて、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル)-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エチルフェニル)-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)メタノールから、二クロム酸ピリジニウム(0.15 g, 0.40 mmol)およびジクロロメタン(4.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル}-3-エ

チルフェニル=3, 4, 5-トリメトキシフェニル=ケトン(45 mg, 36 %)を得た。

【0161】

(工程2)

実施例1の工程6に準じて、実施例52の工程1にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[2-[2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]エチル]-3-エチルフェニル=3, 4, 5-トリメトキシフェニル=ケトン(45 mg, 0.080 mmol)から、4 mol / L 塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(1.5mL)およびメタノール(1.5 mL)を用いて、化合物53(25 mg, 71 %)を得た。

ESI-MS(m/z)；449 [M-H]⁻

実施例53：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-フルオロベンゾイル)フェニル]-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エタノン(化合物54)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例49の工程3にて得られる2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.10 g, 0.33 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.13 g, 0.82 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.12 g, 0.75 mmol)、6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン・塩酸塩(0.31 g, 1.3 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物54(75 mg, 46 %)を得た。

ESI-MS(m/z)；494 [M+H]⁺

【0162】

実施例54：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン(化合物55)の合成

(工程1)

実施例5の工程3にて得られる3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル酢酸メチル(1.0 g, 3.3 mmol)をトリフルオロ酢酸(9.0 mL)に溶解し、この溶液

に4-ヒドロキシ安息香酸(1.4 g, 10 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(1.2 mL)を加えて室温で20時間攪拌した。さらに4-ヒドロキシ安息香酸(0.92 g, 6.6 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(1.4 mL)加えて6時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.10 L)に滴下して、得られた混合物を酢酸エチル(50 mL X 4)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を7 mol / L アンモニアのメタノール溶液(100 mL)に溶解し、室温で1日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、3 mol / L 塩酸(40 mL)を加えて酢酸エチル(50 mL X 3)で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 10 ~ 1 / 2)にて精製することにより、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.84 g, 57 %)を得た。

(工程2)

実施例10の工程1に準じて、実施例54の工程1にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸メチル(0.84g, 2.0 mmol)から、2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(13 mL)およびアセトニトリル(13 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸を定量的に得た。

【0163】

(工程3)

実施例10の工程2に準じて、実施例54の工程2にて得られた3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.10 g, 0.25 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.10 g, 0.65 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.11 g, 0.58 mmol)、1-フェニルピペラジン(0.16 g, 1.0 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン(28 mg, 21 %)を得た。

(工程4)

実施例7の工程1に準じて、実施例54の工程3にて得られる2-[3, 5-ジアリルオキシ-2-エチル-6-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニル]-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エタノン(54 mg, 0.10 mmol)から、ギ酸アンモニウム(25 mg, 0.40 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(3.5 mg, 0.0049 mmol)および1, 4-ジオキサン(2.0 mL)を用いて、化合物55(29 mg, 63 %)を得た。

APCI-MS(m/z)；459 [M-H]⁻

実施例55：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物56)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例40の工程1にて得られた2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)フェニル酢酸(97 mg, 0.27 mmol)から、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(0.12 g, 0.81 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.10 g, 0.52 mmol)、2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(0.12 g, 1.0 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)を用いて、化合物56(45 mg, 36 %)を得た。

ESI-MS(m/z)；460 [M-H]⁻

【0164】

実施例56：6-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル]-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=3-クロロ-4-フルオロフェニル=ケトン(化合物57)の合成

(工程1)

実施例1の工程5に準じて、実施例33の工程3にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-{2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル}-4-ブロモ-2-エチルベンゼン(0.11 g, 0.23 mmol)から、1.5 mol / L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.30 mL, 0.45 mmol)、3-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド(45 mg, 0.29 mmol)およびテトラヒドロフラン(4.0 mL)を用いて、(4, 6-ビス(メトキシ

メトキシ) -2-[2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-3-エチルフェニル) (3-クロロ-4-フルオロフェニル) メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-3-エチルフェニル) (3-クロロ-4-フルオロフェニル) メタノールから、二クロム酸ピリジニウム(90 mg, 0.24 mmol)およびジクロロメタン(4.0 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-3-エチルフェニル=3-クロロ-4-フルオロフェニル=ケトン(55 mg, 45 %)を得た。

(工程2)

実施例1の工程6に準じて、実施例56の工程1にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-3-エチルフェニル=3-クロロ-4-フルオロフェニル=ケトン(55 mg, 0.10 mmol)から、4 mol / L 塩酸の1,4-ジオキサン溶液(1.0 mL)およびメタノール(1.0 mL)を用いて、化合物57(26 mg, 62 %)を得た。

ESI-MS(m/z)； 411, 413 [M-H]⁻

【0165】

実施例57：6-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ) エチル]-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メトキシフェニル=ケトン(化合物58)の合成
(工程1)

実施例1の工程5に準じて、実施例33の工程3にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-[2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-4-ブロモ-2-エチルベンゼン(0.31 g, 0.66 mmol)から、1.5 mol / L n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.9

mL, 1.35 mmol)、3-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド(0.17 g, 0.79 mol)およびテトラヒドロフラン(8.0 mL)を用いて、(4, 6-ビス(メトキシメ

トキシ) -2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-3-エチルフェニル) (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) メタノールを得た。さらに、(4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-3-エチルフェニル) (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) メタノールから、二クロム酸ピリジニウム(0.50g, 1.3 mmol)およびジクロロメタン(10 mL)を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-3-エチルフェニル=3-ブロモ-4-メトキシフェニル=ケトン(0.17 g, 42 %)を得た。

(工程2)

実施例57の工程1にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-3-エチルフェニル=3-ブロモ-4-メトキシフェニル=ケトン(90 mg, 0.15 mmol)を1, 2-ジメトキシメタン(2.0 mL)と水(0.20 mL)の混合溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下、この溶液に3-ヒドロキシフェニルホウ酸ピナコールエステル(40 mg, 0.18 mmol)、ビス(トリ- α -トリルホスфин)パラジウム(II)ジクロリド(20 mg, 0.027 mmol)および炭酸セシウム(0.15 g, 0.46 mmol)を加えて4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1/4 ~ 1/2)にて精製し、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-3-エチルフェニル=3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メトキシフェニル=ケトンを得た。さらに、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ] エチル]-3-エチルフェニル=3-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メトキシフェニル=ケトンをメタノール(1.0 mL)に溶解し、この溶液に、4 mol/L 塩酸の1,4-ジオキサン溶液(1.0 mL)を滴下して室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール / クロロホルム = 1 / 15 ~ 1 / 9)にて精製し、化合物 58 (35 mg, 43 %)を得た。

ESI-MS(*m/z*)； 481 [M-H]⁻

【0166】

実施例 58 : 6 - [2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ) エチル] - 5 -エチル - 2, 4-ジヒドロキシフェニル = 4-メトキシ - 3 - (3-メトキシフェニル) フェニル = ケトン (化合物 59) の合成
(工程 1)

実施例 57 の工程 2 に準じて、実施例 57 の工程 1 にて得られた 4, 6-ビス(メトキシメトキシ) - 2 - {2 - [(2, 2-ジメチル - 1, 3-ジオキソラン - 4-イル) メトキシ] エチル} - 3 - エチルフェニル = 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル = ケトン (80 mg, 0.13 mmol) を用いて、3 - メトキシフェニルホウ酸 (30 mg, 0.20 mmol)、ビス(トリ - o - トリルホスфин)パラジウム(II)ジクロリド (20 mg, 0.027 mmol)、炭酸セシウム (0.13 g, 0.4 mmol) および 1, 2 - デジメトキシメタン (2.0 mL) と水 (0.20 mL) の混合溶媒を用いて、4, 6-ビス(メトキシメトキシ) - 2 - {2 - [(2, 2-ジメチル - 1, 3-ジオキソラン - 4-イル) メトキシ] エチル} - 3 - エチルフェニル = 4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) フェニル = ケトンを得た。さらに、4, 6-ビス(メトキシメトキシ) - 2 - {2 - [(2, 2-ジメチル - 1, 3-ジオキソラン - 4-イル) メトキシ] エチル} - 3 - エチルフェニル = 4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) フェニル = ケトンから、4 mol / L 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (1.0 mL) およびメタノール (1.0 mL) を用いて、化合物 59 (39 mg, 59 %)を得た。

ESI-MS(*m/z*)； 497 [M+H]⁺

【0167】

実施例 59 : 5 - エチル - 2, 4 - デジヒドロキシ - 6 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル = 4 - メトキシフェニル = ケトン (化合物 60) の合成
(工程 1)

実施例1の工程3に準じて、実施例12の工程1にて得られる2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エタノール(8.5 g, 32 mmol)から、60%水素化ナトリウム鉱油分散物(3.9 g, 98 mmol)、2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(9.8 mL, 65 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.15 L)を用いて、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタン(7.2 g, 57%)を無色油状物として得た。

(工程2)

実施例59の工程1にて得られた2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタン(3.0 g, 7.6 mmol)をメタノール(30 mL)に溶解し、この溶液に4 mol/L 塩酸の1, 4-ジオキサン溶液(20 mL)を加え、30分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘキサン = 1/9 ~ 1/1)にて精製し、2-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタノール(1.9 g, 81%)を無色油状物として得た。

【0168】

(工程3)

実施例59の工程2にて得られた2-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタノール(0.75 g, 0.25 mmol)をトリフルオロ酢酸(2.0 mL)に溶解した。氷冷下、この溶液に4-メトキシ安息香酸(0.12 g, 0.76 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(0.50 mL, 3.5 mmol)を順次加え、室温に昇温しながら、5時間攪拌した後、減圧濃縮した。氷冷下、得られた残渣にアセトニトリル(2.0 mL)および2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ

ル / ヘキサン = 1 / 4 ~ 1 / 1)にて精製し、4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(30 mg, 27 %)を得た。

(工程4)

実施例59の工程3にて得られた4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=4-メトキシフェニル=ケトン(30 mg, 0.068 mmol)を1,4-ジオキサン(2.0 mL)に溶解し、この溶液にギ酸アンモニウム(20 mg, 0.32 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.0 mg, 0.0071 mmol)を加えて3時間加熱還流した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール / クロロホルム = 1/15 ~ 1 / 9)にて精製し、化合物60(20 mg, 81 %)を得た。

ESI-MS(m/z)； 359 [M-H]⁻

【0169】

実施例60：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]エタノン(化合物61)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.19 g, 0.57 mmol)から、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.25 g, 1.3 mmol)、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン(0.26 g, 2.3 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、化合物61(76 mg, 31 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 428 [M-H]⁻

【0170】

実施例61：5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=フェニル=ケトン(化合物62)の合成
(工程1)

実施例59の工程3に準じて、実施例59の工程2にて得られた2-[2-(2-

3, 5-ジアリルオキシー-2-エチルフェニル) エトキシ] エタノール(65 mg, 0.20 mmol)から、安息香酸(80 mg, 0.66 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.50 mL, 3.5 mmol)およびトリフルオロ酢酸(2.0 mL)、さらに2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)およびアセトニトリル(2.0 mL)用いて、4, 6-ジアリルオキシー-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=フェニル=ケトン(89 mg, 92 %)を無色固体として得た。

(工程 2)

実施例 5 9 の工程 4 に準じて、実施例 6 1 の工程 1 にて得られた4, 6-ジアリルオキシー-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=フェニル=ケトン(89 mg, 0.22 mmol)から、ギ酸アンモニウム(70 mg, 1.1 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.0 mg, 0.0071mmol)および1,4-ジオキサン(3.0 mL)を用いて、化合物 6 2 (49 mg, 68 %)を無色固体として得た。

ESI-MS(m/z)； 329 [M-H]⁻

【0171】

実施例 6 2 : 5-エチル-2, 4-ジヒドロキシー-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル=ケトン(化合物 6 3) の合成

(工程 1)

実施例 5 9 の工程 3 に準じて、実施例 5 9 の工程 2 にて得られた2-[2-(3, 5-ジアリルオキシー-2-エチルフェニル) エトキシ] エタノール(0.21 g, 0.68 mmol)から、3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸(0.23 g, 1.4 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(1 mL, 7.1 mmol)およびトリフルオロ酢酸(4.0 mL)、さらに2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)およびアセトニトリル(2.0 mL)を用いて、4, 6-ジアリルオキシー-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル] フェニル=3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル=ケトン(0.120 g, 38 %)を得た。

(工程 2)

実施例 5 9 の工程 4 に準じて、実施例 6 2 の工程 1 にて得られた4, 6-ジア

リルオキシー-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル=ケトン(50 mg, 0.11 mmol)から、ギ酸アンモニウム(45 mg, 0.64 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.0 mg, 0.0071 mmol)および1,4-ジオキサン(3.0 mL)を用いて、化合物63(29 mg, 70 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 375 [M-H]⁻

【0172】

実施例63：1-(3-クロロフェニル)-4-{2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]アセチル}ピペラジン-2-オン(化合物64)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(90 mg, 0.27 mmol)から、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(97 mg, 0.62 mmol)、1-(3-クロロフェニル)ピペラジン-2-オン・塩酸塩(0.27 g, 1.1 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物64(56 mg, 39 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 523 [M+H]⁺

【0173】

実施例64：5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=4-(ジフルオロメトキシ)フェニル=ケトン(化合物65)の合成

(工程1)

実施例59の工程3に準じて、実施例59の工程2にて得られた2-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタノール(0.11 g, 0.36 mmol)から、4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸(0.14 g, 0.72 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(1.0 mL, 7.1 mmol)およびトリフルオロ酢酸(4.0 mL)、さらに2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)およびアセトニトリル(2.0 mL)を用いて、4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=4-(ジフルオロメトキシ)フェニル=ケトン(0

.78 g, 46 %)を得た。

(工程2)

実施例59の工程4に準じて、実施例64の工程1にて得られた4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=4-(ジフルオロメトキシ)フェニル=ケトン(78 mg, 0.16 mmol)から、ギ酸アンモニウム(50 mg, 0.79 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(3.0 mg, 0.0043 mmol)および1,4-ジオキサン(2.0 mL)を用いて、化合物65(28 mg, 43 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 395 [M-H]⁻

【0174】

実施例65：2-[2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(化合物66)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例49の工程3にて得られた2-エチル-6-(4-フルオロベンゾイル)-3, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸(0.11 g, 0.34 mmol)から、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.15 g, 0.78 mmol)、2-(2-メトキシエチルアミノ)エタノール(0.16 g, 1.4 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物66(94 mg, 66 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 420 [M+H]⁺

【0175】

実施例66：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-1-[4-(メチルスルホニル)ピペリジノ]エタノン(化合物67)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.11 g, 0.33 mmol)から、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.12 g, 0.77 mmol)、4-(メチルスルホニル)ピペリジン・塩酸塩(0.26 g, 1.3 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合

物67(41 mg, 26 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 476 [M+H]⁺

【0176】

実施例67：4- {2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]アセチル}-1-フェニルピペラジン-2-オン(化合物68)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.10 g, 0.31 mmol)から、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.11 g, 0.71 mmol)、1-フェニルピペラジン-2-オン・塩酸塩(0.27 g, 1.2 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を用いて、化合物68(87 mg, 57 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 489 [M+H]⁺

【0177】

実施例68：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]-N-(フラン-2-イルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物69)の合成

実施例10の工程2に準じて、実施例10の工程1にて得られる2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸(0.21 g, 0.63 mmol)から、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.28 g, 1.5 mmol)、2-(フルフリルアミノ)エタノール(0.19 g, 1.3 mmol)、トリエチルアミン(0.36 mL, 2.6 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(4.0 mL)を用いて、化合物69(90 mg, 31 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 454 [M+H]⁺

【0178】

実施例69：6-[2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルオキシ)エチル]-5-エチル-2, 4-ジヒドロキシフェニル=4-ピリジル=ケトン(化合物70)の合成

(工程1)

実施例33の工程3にて得られた1, 5-ビス(メトキシメトキシ)-3-[2-[2-(2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル]-4-プロモ-2-エチルベンゼン(1.1 g, 2.3 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、-78℃に冷却した後、この溶液に1.6 mol / L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(4.5 mL, 7.2 mmol)を滴下して30分間攪拌した。反応液に4-ピリジンカルボキサルデヒド(0.50 g, 4.7 mmol)を滴下し、-78℃から室温に昇温しながら2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル(40 mL)に溶解し、IBX(3.00 g, 11 mmol)を加えて1時間加熱還流した。反応液に、さらにIBX(1.0 g, 3.6 mmol)を加えて加熱還流し、室温まで冷却した後、反応液を濾過して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム～メタノール／クロロホルム = 1 / 1)にて精製し、4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[2-[2-(2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル]-3-エチルフェニル=4-ピリジル=ケトン(0.83 g, 74 %)を得た。

【0179】

(工程2)

実施例1の工程6に準じて、実施例69の工程1にて得られた4, 6-ビス(メトキシメトキシ)-2-[2-[2-(2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]エチル]-3-エチルフェニル=4-ピリジル=ケトン(0.83 g, 1.7 mmol)から、4 mol / L 塩酸の1,4-ジオキサン溶液(10 mL)およびメタノール(10 mL)を用いて、化合物70(0.39 g, 64 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 362 [M+H]⁺

【0180】

実施例70：5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=3-チエニル=ケトン(化合物71)の合成
(工程1)

実施例59の工程3に準じて、実施例59の工程2にて得られた2-[2-(

3, 5-ジアリルオキシー-2-エチルフェニル) エトキシ] エタノール(0.16 g, 0.38 mmol)から、トリフルオロ酢酸(4.0 mL)、3-チオフェンカルボン酸(90 mg, 0.70 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(1.0 mL, 7.1 mmol)、さらにアセトニトリル(2.0 mL)および2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)を用いて、4, 6-ジアリルオキシー-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル] フェニル=3-チエニル=ケトン(60 mg, 38 %)を得た。

(工程2)

実施例59の工程4に準じて、実施例70の工程1にて得られた4, 6-ジアリルオキシー-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル] フェニル=3-チエニル=ケトン(60 mg, 0.14 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.10 g, 1.6 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.0 mg, 0.0071 mmol)および1,4-ジオキサン(2.0 mL)を用いて、化合物71(39 mg, 80 %)を得た。

APCI-MS(*m/z*)； 335 [M-H]⁻

【0181】

実施例71：5-エチル-2, 4-ジヒドロキシー-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル] フェニル=2-チエニル=ケトン(化合物72)の合成
(工程1)

実施例59の工程3に準じて、実施例59の工程2にて得られた2-[2-(3, 5-ジアリルオキシー-2-エチルフェニル)エトキシ] エタノール(0.12 g, 0.38 mmol)から、トリフルオロ酢酸(4.0 mL)、2-チオフェンカルボン酸(0.90 g, 0.70 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(1.0 mL, 7.1 mmol)、さらにアセトニトリル(2.0 mL)および2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)を用いて、4, 6-ジアリルオキシー-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル] フェニル=2-チエニル=ケトン(80 mg, 51 %)を得た。

(工程2)

実施例59の工程4に準じて、実施例71の工程1にて得られた4, 6-ジアリルオキシー-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル] フェニル=2-チエニル=ケトン(80 mg, 0.19 mmol)から、ギ酸アンモニウム(0.10

g, 1.6 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.0 mg, 0.0071 mmol)および1,4-ジオキサン(2.0 mL)を用いて、化合物72(54 mg, 83 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 335 [M-H]⁻

【0182】

実施例72：5-エチル-2, 4-ジヒドロキシ-6-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=3-フリル=ケトン(化合物73)の合成
(工程1)

実施例59の工程3に準じて、実施例59の工程2にて得られる-[2-(3, 5-ジアリルオキシ-2-エチルフェニル)エトキシ]エタノール(0.11 g, 0.37 mmol)から、トリフルオロ酢酸(4.0 mL)、3-フランカルボン酸(90 mg, 0.80 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(1.0 mL, 0.71 mmol)、さらにアセトニトリル(2.0 mL)および2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)を用いて、4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=3-フリル=ケトン(35 mg, 23 %)を得た。

(工程2)

実施例59の工程4に準じて、実施例72の工程1にて得られた4, 6-ジアリルオキシ-3-エチル-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]フェニル=3-フリル=ケトン(35 mg, 0.088 mmol)から、ギ酸アンモニウム(30 mg, 0.48 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(2.0 mg, 0.0028 mmol)および1,4-ジオキサン(2.0 mL)を用いて、化合物73(10 mg, 38 %)を得た。

APCI-MS(m/z)； 319 [M-H]⁻

【0183】

実施例73：2-[2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル]-N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アセタミド(化合物74)の合成

(工程1)

実施例5の工程4に準じて、実施例5の工程3にて得られる3, 5-ジアリル

オキシー-2-エチルフェニル酢酸メチル(3.9 g, 13 mmol)から、3-チオフェンカルボン酸(1.8 g, 1.4 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(6.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(20 mL)を用いて、3, 5-ジアリルオキシー-2-エチル-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸メチル(3.8 g, 70 %)を得た。

(工程2)

実施例7の工程1に準じて、実施例73の工程1にて得られた3, 5-ジアリルオキシー-2-エチル-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸メチル(3.2 g, 8.0 mmol)から、ギ酸アンモニウム(2.0 g, 32 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(56 mg, 0.080 mmol)および1, 4-ジオキサン(30 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸メチル(1.81 g, 71 %)を得た。

【0184】

(工程3)

実施例10の工程1に準じて、実施例73の工程2にて得られた2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸メチル(0.56 g, 1.7 mmol)から、2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液(4.0 mL)およびアセトニトリル(4.0 mL)を用いて、2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸(0.49 g, 92 %)を得た。

(工程4)

実施例10の工程2に準じて、実施例73の工程3にて得られた2-エチル-3, 5-ジヒドロキシ-6-(3-チエニルカルボニル)フェニル酢酸(304 mg, 1.00 mmol)から、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.44 g, 2.3 mmol)、ジエタノールアミン(0.42 g, 4.0 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)を用いて、化合物74(36 mg, 9.2 %)を得た。

ESI-MS(*m/z*)； 394 [M+H]⁺

【0185】

【発明の効果】

本発明により、ベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成

分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤が提供される。

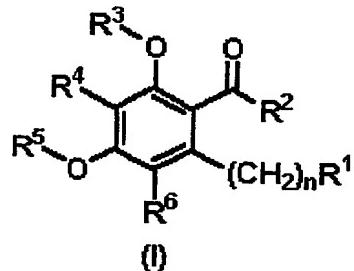
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤を提供すること。

【解決手段】 一般式(I)

【化14】



[式中、nは1-10の整数を表し、R¹は置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、CONR⁷R⁸などを表し、R²は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基などを表し、R³およびR⁵は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルなどを表し、R⁴およびR⁶は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールなどを表す]で表されるベンゾイル化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するHsp90ファミリー蛋白質阻害剤を提供する。

【選択図】 なし

特願 2003-185475

出願人履歴情報

識別番号 [000001029]

1. 変更年月日
[変更理由]

1990年 8月 6日
新規登録
東京都千代田区大手町1丁目6番1号

住所
氏名

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.